

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Trasplante hepático por carcinoma hepatocelular: utilización
de injertos procedentes de donantes en muerte circulatoria no
controlada versus injertos de donantes en muerte encefálica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Anisa Oana Nutu

Directores

Luis Carlos Jiménez Romero

Iago Justo Alonso

Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto

Madrid

Ed. electrónica 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

Departamento de Cirugía



***TRASPLANTE HEPÁTICO POR CARCINOMA HEPATOCELULAR.
UTILIZACIÓN DE INJERTOS PROCEDENTES DE DONANTES EN
MUERTE CIRCULATORIA NO CONTROLADA VERSUS INJERTOS
DE DONANTES EN MUERTE ENCEFÁLICA***

TESIS DOCTORAL

Oana Anisa Nutu

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

Departamento de Cirugía



***TRASPLANTE HEPÁTICO POR CARCINOMA HEPATOCELULAR.
UTILIZACIÓN DE INJERTOS PROCEDENTES DE DONANTES EN
MUERTE CIRCULATORIA NO CONTROLADA VERSUS INJERTOS
DE DONANTES EN MUERTE ENCEFÁLICA***

Oana Anisa Nutu

Directores:

Luis Carlos Jiménez Romero

Iago Justo Alonso

Alberto Alejandro Marcacuzco Quinto

Madrid, 2018

DEDICATORIA

A mis padres, DORINA Y OVIDIU, por su amor incondicional, dedicación y sacrificio.

Por ser mi ejemplo a seguir.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Luis Carlos Jiménez Romero, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, por su constante apoyo en la realización de esta tesis y por inculcarme el interés por la investigación.

Al Dr. Iago Justo Alonso, adjunto de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, por enseñarme por encima de todo a preocuparme por los pacientes y dar lo mejor de mí en la práctica clínica, por sus valiosas enseñanzas en quirófano, por transmitirme en todo momento su ilusión por la cirugía y por su apoyo constante en la labor investigadora.

Al Dr. Alberto Marcacuzco Quinto, adjunto de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, por haber sido mi ejemplo a seguir durante la residencia y también como futura adjunta. Por su constancia, perseverancia y actitud crítica al corregir este trabajo.

A los cirujanos de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales, porque sin su tesón, constante trabajo y entrega a esta profesión esta tesis no hubiera sido posible.

A Cristina Martín-Arriscado Arroba, investigadora de la Unidad de Estadística y Epidemiología Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su gran ayuda en el análisis estadístico de esta tesis, por explicarme todo con paciencia y siempre con una sonrisa.

A Alberto, por ser uno de mis pilares tanto en mi vida profesional como personal y porque espero caminar a tu lado toda mi vida.

A mis padres, mi hermana y mis abuelos, por ser el motor de mi vida y porque son las personas más excepcionales que he conocido, por ser un privilegio tenerlos como familia, y porque dan sentido a todo lo que hago.

ABREVIATURAS

- AASLD: American Association for the Study of liver diseases
- AFP: Alfafetoproteína
- AJCC: American Jointtee commitee on cancer
- Anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B
- AP: Actividad de protrombina
- ATP: Adenosina trifosfato
- BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer
- CHC: Carcinoma hepatocelular
- CI: Colangiopatía isquémica
- CLIP: Cancer of the liver italian program investigators
- CMV: Citomegalovirus
- CPRE: Colangiopancreatografía retrógada endoscópica
- CTPH: Colangiografía transparietal hepática
- CUPI: Chinese university prognostic index
- CV: Carga viral
- CyA: Ciclosporina
- DM: Diabetes mellitus
- DMC: Donante en muerte circulatoria
- DMCc: Donante en muerte circulatoria controlada
- DMCnc: Donante en muerte circulatoria no controlada
- DME: Donante en muerte encefálica
- DPI: Disfunción primaria del injerto
- EASL: European Association for the study of the liver
- ECOG: Eastern cooperative oncology group
- EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica

- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva
- FA: Fosfatasa alcalina
- FPI: Fallo primario del injerto
- GGT: Gamma glutamil transferasa
- GOT: Transaminasa glutámico oxalacética
- GPT: Transaminasa glutámico pirúvica
- HKLC: Hong Kong Liver Cancer
- HTA: Hipertensión arterial
- HTP: Hipertensión portal
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- ICN: Inhibidores de la calcineurina
- IMC: índice de masa corporal
- INF: Interferón
- INR: International normalized ratio
- JIS: Japanese integrated staging
- LETH: Lista de espera de trasplante hepático
- LUCAS: Lund university cardiopulmonary assist system
- MELD: Model for end stage liver disease
- MMF: Micofenolato de mofetilo
- mTOR: Mechanistic target of rapamicin
- Na: Sodio
- NACB: National academy of clinical biochemistry
- NAS: Estenosis no anastomóticas
- NRP: Normothermic regional perfusion
- OMS: Organización mundial de la salud

- ONT: Organización nacional de trasplante
- PCR: Parada cardiorrespiratoria
- PIVKA-II: Protein induced vitamin K absence
- PTEN: Fosfatidilinositol-3,4,5 trifosfato 3-fosfatasa
- PVA: alcohol polivinílico
- P25: Percentil 25
- P75: Percentil 75
- QETA: Quimioembolización transarterial
- QETA- DEB: Drug eluting beads quimioembolización transarterial
- RBV: Ribavirina
- RCP: Reanimación cardiopulmonar
- RD: Real decreto
- RF: Radiofrecuencia
- RM: Resonancia magnética
- RVS: Respuesta viral sostenida
- SAOS: Síndrome de la apnea obstructiva del sueño
- SPSS: Statistical package for the social sciences
- TAE: embolización transarterial
- TAH: Trombosis de la arteria hepática
- TC: Tomografía computarizada
- TH: Trasplante hepático
- TIF: Tiempo de isquemia fría
- TIC: Tiempo de isquemia caliente
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- TNM: Estadificación oncológica

- TVP: Trombosis venosa portal
- UCI: Unidad de cuidados intensivos
- UCSF: University of California, San Francisco
- UNOS: United network for organ sharing
- VHB: Virus de la hepatitis B
- VHC: Virus de la hepatitis C
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

RESUMEN	XXVII
SUMMARY	XXXV
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Carcinoma hepatocelular.....	3
1.1.1. Aspectos demográficos.....	4
1.1.2. Aspectos clínicos.....	4
1.1.3. Diseminación extrahepática.....	5
1.1.4. Diagnóstico.....	6
1.1.4.1. Ecografía.....	6
1.1.4.2. Tomografía computarizada.....	8
1.1.4.3. Resonancia magnética.....	8
1.1.4.4. Biopsia percutánea.....	9
1.1.4.5. Marcadores séricos.....	9
1.1.5. Cribado poblacional.....	10
1.1.6. Estadificación.....	11
1.1.7. Tratamiento del CHC.....	13
1.1.7.1. Tratamiento con intención no curativa.....	13
1.1.7.1.1. Embolización.....	13
1.1.7.1.2. Radiofrecuencia.....	16
1.1.7.1.3. Crioablación.....	16
1.1.7.1.4. Electroporación irreversible.....	17
1.1.7.1.5. Radioembolización.....	17
1.1.7.2. Tratamiento sistémico.....	17
1.1.7.3. Tratamiento curativa.....	18
1.1.7.3.1. Tratamiento quirúrgico.....	18

1.1.7.3.2. Trasplante hepático.....	19
1.1.7.3.2.1. Criterios ampliados.....	20
1.1.7.3.2.2. Infraestadificación.....	23
1.1.7.3.2.3. Terapias puente en lista de espera.....	25
1.1.7.3.2.4. Factores pronósticos de recidiva.....	26
1.1.7.3.2.5. Inmunosupresión específica: inhibidores mTOR (everolimus y sirolimus)	26
1.1.7.3.2.6. Trasplantes con donantes marginales.....	27
1.1.7.3.2.6.1. Trasplante de donante vivo.....	27
1.1.7.3.2.6.2. Esteatosis.....	27
1.1.7.3.2.6.3. Bipartición o split.....	28
1.2. Recuerdo histórico del trasplante.....	28
1.2.1. Estado actual del trasplante hepático.....	28
1.2.1.1. Donantes marginales.....	29
1.2.2. Indicaciones más frecuentes de trasplante hepático.....	35
1.2.2.1. Cirrosis por VHB.....	35
1.2.2.2. Cirrosis por VHC.....	36
1.2.2.3. Cirrosis enólica.....	38
1.2.2.4. Cirrosis autoinmune.....	38
1.2.2.5. Cirrosis criptogénica.....	38
1.2.2.6. Hepatocarcinoma.....	39
1.2.2.6.1. Hepatocarcinoma relacionado con el VHB.....	39
1.2.2.6.2. Hepatocarcinoma relacionado con el VHC.....	39
1.2.3. Lesión por isquemia reperfusión.....	39
1.2.4. Donación en muerte circulatoria (DMCnc).....	41

1.2.4.1. Definición de la DMC.....	41
1.2.4.2. Clasificación de la donación en muerte circulatoria.....	41
1.2.4.2.1. Aspectos ético-legales.....	41
1.2.4.3. Análisis de las series publicadas hasta la fecha.....	43
1.2.4.4. Características de los injertos procedentes de DMC.....	45
1.2.4.4.1. Complicaciones específicas.....	45
1.2.4.4.1.1. Fallo primario.....	45
1.2.4.4.1.2. Colangiopatía isquémica.....	45
1.2.4.5. Mejoras técnicas en la donación.....	48
1.2.4.5.1. Máquinas de perfusión.....	48
1.3. Experiencia del trasplante hepático por CHC en DMCnc.....	50
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
2.1. Justificación.....	55
2.2. Hipótesis.....	56
2.3. Objetivos.....	57
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	59
3.1. Planteamiento metodológico del estudio.....	61
3.1.1. Diseño del estudio.....	61
3.1.2. Lugar del estudio.....	61
3.1.3. Periodo del estudio.....	61
3.1.4. Población de estudio.....	61
3.1.4.1. Criterios de inclusión.....	62
3.1.4.2. Criterios de exclusión.....	62
3.1.5. Muestra y grupo de estudio.....	62
3.2. Metodología en el manejo del donante.....	63

3.2.1. Criterios de los potenciales donantes de hígado en la DMCnc.....	64
3.2.2. Contraindicaciones para la donación de órganos.....	64
3.2.3. Maniobras de preservación del donante en muerte circulatoria.....	65
3.2.4. Evaluación del donante durante la perfusión regional normotérmica.....	66
3.2.5. Técnica de extracción de órganos.....	66
3.3. Definición de las variables relacionadas con el donante.....	68
3.3.1. Características del donante.....	68
3.3.1.1. Edad, sexo, peso y talla del donante.....	68
3.3.1.2. Causas de muerte del donante.....	69
3.3.1.3. Estancia en UCI.....	69
3.3.1.4. Función hemostática, hepática y renal.....	69
3.3.1.5. Calidad del injerto extraído.....	70
3.3.1.6. Serología viral.....	70
3.3.1.7. Transfusión de hemoderivados.....	70
3.4. Metodología en el manejo del receptor.....	71
3.4.1. Selección del receptor.....	71
3.5. Definición de las variables relacionadas con el receptor.....	72
3.5.1. Características del receptor.....	73
3.5.1.1. Edad y sexo del receptor.....	73
3.5.1.2. Indicación del trasplante hepático además del CHC.....	73
3.5.1.3. Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh.....	73
3.5.1.4. Estadio funcional MELD.....	74
3.5.1.5. Determinaciones de laboratorio.....	74
3.5.1.6. Antecedentes del receptor.....	74
3.5.2. Características del tumor.....	74

3.5.2.1. Pruebas de imagen de estudio preoperatorio.....	74
3.5.2.2. Tamaño y número de nódulos del tumor en el estudio radiológicos.....	75
3.5.2.3. Lesión de mayor tamaño en el estudio radiológicos.....	75
3.5.2.4. Criterios de inclusión en TH.....	75
3.5.2.5. Tiempo desde el diagnóstico del tumor hasta el TH.....	75
3.5.2.6. Tiempo en lista de espera de TH.....	75
3.5.2.7. Realización de terapias puente durante el tiempo en lista.....	75
3.5.2.8. Realización de infraestadificación.....	76
3.5.2.9. Pruebas analíticas relacionadas con el tumor.....	76
3.5.3. Características del tumor en la pieza de explante.....	76
3.5.3.1. Tamaño y número de nódulos.....	76
3.5.3.2. Presencia de invasión vascular.....	76
3.5.3.3. Presencia de invasión perineural.....	76
3.5.3.4. Cumplimiento de criterios de Milán.....	76
3.5.4. Características del procedimiento quirúrgico.....	77
3.5.4.1. Tiempos de isquemia.....	77
3.5.4.2. Requerimientos transfusionales durante la cirugía.....	78
3.5.4.3. Técnica de implante del injerto.....	79
3.5.4.3.1. Reconstrucción biliar.....	79
3.5.5. Variables relacionadas con la perfusión regional normotérmica.....	79
3.6. Manejo y evolución después del trasplante.....	80
3.6.1. Fallo primario del injerto.....	80
3.6.2. Disfunción del injerto.....	80
3.6.3. Estancia hospitalaria.....	80
3.6.4. Seguimiento analítico.....	80

3.6.5. Inmunosupresión.....	80
3.6.6. Rechazo.....	81
3.6.6.1. Rechazo agudo.....	81
3.6.6.2. Rechazo crónico.....	82
3.6.7. Complicaciones posoperatorias.....	82
3.6.7.1. Complicaciones arteriales.....	82
3.6.7.1.1. Trombosis de la arteria hepática.....	82
3.6.7.2. Complicaciones biliares.....	83
3.6.7.2.1. Colangiopatía isquémica.....	83
3.6.7.2.1.1. Técnica diagnóstica.....	83
3.6.7.2.1.2. Tratamiento empleado.....	83
3.6.7.2.2. Estenosis de la anastomosis.....	84
3.6.7.2.2.1. Tratamiento de la estenosis de la anastomosis.....	84
3.6.7.3. Recidiva del tumor.....	84
3.6.7.4. Retrasplante.....	84
3.6.7.5. Supervivencia del injerto y del paciente.....	85
3.6.7.6. Supervivencia del paciente libre de enfermedad.....	85
3.7. Análisis estadístico.....	85
3.7.1. Estadística descriptiva.....	85
3.7.2. Estadística analítica.....	85
3.7.2.1. Análisis de supervivencia.....	85
3.7.2.2. Análisis bivariante.....	85
3.7.2.3. Análisis multivariante.....	86
4. RESULTADOS.....	87
4.1. Análisis descriptivo y bivariante.....	89

4.1.1 Homogeneidad de la muestra.....	89
4.1.1.1. Distribución de los trasplantes por año.....	89
4.1.2. Características de los donantes.....	89
4.1.2.1. Sexo y edad de los donantes.....	89
4.1.2.2. IMC de los donantes.....	90
4.1.2.3. Causas de éxitus de los donantes.....	91
4.1.2.4. Estancia en UCI de los donantes.....	93
4.1.2.5. Situación hemodinámica de los donantes.....	93
4.1.2.6. Datos analíticos de los donantes previos a la extracción.....	93
4.1.2.7. Tiempos de isquemia relacionado con la DMCnc.....	95
4.1.2.8. Examen histológico del injerto.....	95
4.1.3. Características de los receptores.....	95
4.1.3.1. Edad y sexo de los receptores.....	95
4.1.3.2. IMC de los receptores.....	97
4.1.3.2. Indicaciones del trasplante hepático.....	98
4.1.3.3. Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh, MELD y MELD-Na.....	99
4.1.3.4. Determinaciones de laboratorio.....	99
4.1.3.5. Antecedentes del receptor.....	100
4.1.4. Características del tumor.....	101
4.1.4.1. Tamaño y número de nódulos del tumor en el estudio radiológico.....	101
4.1.4.2. Criterios de inclusión.....	102
4.1.4.3. Tiempo desde el diagnóstico del tumor hasta el TH.....	102
4.1.4.4. Tiempo en lista de espera de TH.....	102
4.1.4.5. Realización de terapias puente durante el tiempo en lista.....	103
4.1.4.6. Pruebas analíticas relacionadas con el tumor.....	103

4.1.4.7. Características del tumor en la pieza del explante.....	105
4.1.4.8. Cumplimiento de los criterios de Milán.....	105
4.1.5. Características del procedimiento quirúrgico.....	106
4.1.5.1. Tiempo de isquemia.....	106
4.1.5.2. Requerimiento transfusionales durante la cirugía.....	107
4.1.5.3. Reconstrucción de la vía biliar.....	108
4.1.5.4. Variables relacionadas con la perfusión regional normotérmica.....	108
4.1.6. Manejo y evolución después del trasplante.....	109
4.1.6.1. Fallo primario y disfunción del injerto.....	109
4.1.6.2. Estancia hospitalaria.....	109
4.1.6.3. Seguimiento analítico.....	110
4.1.6.4. Inmunosupresión.....	115
4.1.6.5. Rechazo.....	116
4.1.6.6. Trombosis de la arteria hepática.....	117
4.1.6.7. Complicaciones biliares.....	117
4.1.6.7.1. Colangiopatía isquémica.....	118
4.1.6.7.2. Estenosis de la anastomosis.....	119
4.1.6.8. Recidiva del tumor.....	120
4.1.6.9. Causas de retrasplante.....	121
4.1.6.10. Complicaciones según la escala de Dindo-Clavien.....	121
4.1.6.11. Causas de éxitus.....	122
4.2. Análisis de la supervivencia.....	124
4.2.1. Análisis de la supervivencia global.....	124
4.2.2. Análisis de la supervivencia actuarial del paciente.....	125
4.2.3. Análisis de la supervivencia actuarial del injerto.....	126

4.2.4. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad.....	128
4.2.5. Análisis de la supervivencia excluyendo los FPI.....	129
4.3. Análisis de la supervivencia del paciente mediante un modelo ajustado de regresión de cox.....	129
4.3.1. Características del receptor.....	130
4.3.2. Características del tumor.....	131
4.3.3. Modelo multivariable de regresión de Cox.....	131
4.4. Análisis de la supervivencia del injerto mediante un modelo ajustado de regresión de Cox.....	132
4.4.1. Características del receptor.....	133
4.4.2. Características del tumor.....	133
4.4.3. Modelo multivariable de regresión de Cox.....	134
4.5. Análisis de los factores de recidiva del hepatocarcinoma.....	134
4.5.1. Modelo multivariable de regresión de Cox.....	135
5. DISCUSIÓN.....	137
6. CONCLUSIONES.....	161
7. BIBLIOGRAFÍA.....	165

RESUMEN

TRASPLANTE HEPÁTICO POR CARCINOMA HEPATOCELULAR.
UTILIZACIÓN DE INJERTOS PROCEDENTES DE DONANTE EN MUERTE
CIRCULATORIA NO CONTROLADA VERSUS INJERTOS DE DONANTES EN
MUERTE ENCEFÁLICA

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto tumor más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Al ser una entidad con pocos síntomas en la fase inicial, se diagnostica frecuentemente de forma incidental o en programas de cribado.

El trasplante hepático es considerado el tratamiento de elección en pacientes con tumores hepáticos en estadio precoz, correspondiendo a un 20 - 40% de todos los trasplantes realizados a nivel mundial. Asimismo, en España a pesar de tener la tasa global de donación más alta del mundo, todavía sigue siendo insuficiente, ya que el porcentaje de candidatos fallecidos en lista de espera (LETH) también ha aumentado, siendo de 78 en 2016. Con el objetivo de disminuir la mortalidad en LETH, en los últimos años se ha expandido el número de donantes a expensas de presentar un mayor riesgo de fallo del injerto a corto y medio plazo. Un tipo de injerto hepático no convencional o marginal es aquel procedente de un donante en muerte circulatoria no controlada (DMCnc). Lo habitual es que los pacientes con CHC tengan una enfermedad compensada y clínicamente estable, convirtiéndose en candidatos ideales para tolerar la donación DMCnc. Sin embargo, una de las preocupaciones con este tipo de pacientes, es que la DMCnc favorezca la recidiva del CHC después del trasplante además de reducir la supervivencia del injerto y del paciente.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo fueron: a) realizar un análisis comparativo entre los receptores de injertos hepáticos de donantes en muerte encefálica (grupo A) y los receptores de injertos hepáticos de donantes en muerte circulatoria no controlada (grupo B); b) comparar las

variables posoperatorias y las complicaciones quirúrgicas del grupo A versus el grupo B e identificar si estas influyen en la supervivencia del injerto; c) identificar y analizar los factores de riesgo que puedan influir en la supervivencia del paciente y del injerto hepático en los trasplantados hepáticos por CHC y su implicación en la práctica clínica; d) determinar si el tipo de donación (DMCnc) influye en la recidiva del hepatocarcinoma en los pacientes trasplantados.

Pacientes y métodos

Se ha diseñado un estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles compuesto por pacientes trasplantados de hígado por carcinoma hepatocelular (CHC) en los que se utilizó un injerto procedente de DME (Grupo A) y aquellos en los que se utilizó uno procedente de DMCnc extrahospitalario (Grupo B) durante el mismo periodo de tiempo (2006-2016). Se han estudiado las variables del donante, del receptor, del tumor, de la técnica quirúrgica y de la evolución postrasplante. Además, se construyó un modelo multivariante de regresión de Cox para evaluar la supervivencia del paciente y del injerto, además de un modelo de predicción de recidiva CHC mediante regresión logística.

Resultados

La muestra fue de 144 pacientes, de los cuales 103 correspondieron a receptores de injertos hepáticos de donantes por muerte encefálica (grupo A) y 41 a receptores de injertos hepáticos de donantes por muerte circulatoria no controlada (grupo B). En el grupo A, la edad media del donante fue de 48 ± 13 años, mientras que en el grupo B fue de 41 ± 10 años, encontrándose diferencias significativas ($p = 0,001$). Además, obtuvimos un IMC medio de $24,2 \pm 5,1$ kg/m² en el grupo A, mientras que en el grupo B fue de $27,1 \pm 5,4$ kg/m², observándose también diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,04$) (tabla 1).

Tabla 1. Características de los donantes

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Edad	45±13	48±13	41±10	0,001
Sexo				
• Hombre	107 (74,3%)	68 (66%)	39 (95,1%)	0,004
• Mujer	37 (25,7%)	35 (34%)	2 (4,9%)	0,004
IMC (kg/m²)	28,6±4,4	24,2±5,1	27,1±5,4	0,040
Parada cardíaca	79 (54,8%)	38 (36,9%)	41 (100%)	0,000
Noradrenalina	111 (77%)	75 (72,8%)	36 (87,8%)	0,010
No esteatosis	74 (54,8%)	54 (52,4%)	25 (60%)	0,500

En cuanto a los receptores, en el grupo A, la edad media fue de $57 \pm 8,1$ años, mientras que en el grupo B fue de $61 \pm 6,6$ años, observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,007$). Se detectó una disminución en el tiempo en lista de espera en los pacientes del grupo B con respecto al grupo A (tabla 2).

Tabla 2. Características de los receptores

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Edad	58±7,8	57±8,1	61±6,6	0,007
Sexo				
• Hombre	120 (83,3%)	87 (84,5%)	33 (80,5%)	0,360
• Mujer	24 (16,7%)	16 (15,5%)	8 (19,5%)	0,360
IMC (kg/m²)	28,6±4,4	28,5±4,4	28,3±4,6	0,800
MELD*	11 [8-15]	10 [8-14]	13 [9,5-18,5]	0,008
Antecedentes				
• Cardiológicos	18 (12,5%)	11 (10,6%)	7 (17,1%)	0,300
• Respiratorios	11 (7,6%)	9 (8,7%)	2 (4,8%)	0,300
• Renales	10 (6,9%)	6 (5,8%)	4 (9,7%)	0,300
Tiempo en LETH (meses)	7,2±5	7,9±5,4	5,3±3	0,040

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

Las características del tumor respecto a tamaño y número de lesiones tumorales fueron similares entre ambos grupos. Se observaron diferencias en cuanto a los requerimientos transfusionales y tasa de fallo primario, siendo significativamente mayor la incidencia en el grupo B. La tasa de recidiva fue similar entre ambos grupos (tabla 3).

Tabla 3. *Características del tumor y complicaciones postrasplante*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Características del tumor				
• Tamaño del tumor (cm)	2,8±1,6	2,7±1,7	3±1,2	0,400
• Lesión de mayor tamaño (cm)	2,2±2	2,1±1,2	2,5±1	0,200
• Número de nódulos	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	0,400
AFP (ng/ml)*				
• Entrada lista	6,3 [3,4-23,6]	5,1 [3,2-12,6]	13,5 [5,3-54,5]	0,600
• Al mes postrasplante	2,1 [1,6-3,1]	2,1 [1,6-3,1]	2,3 [1,6-4,4]	0,400
Características del procedimiento				
• Tiempo isquemia fría (min)	380±146	383±156	371±100	0,900
• Tiempo isquemia caliente (min)*	60 [55-75]	60 [55-75]	60 [55-75]	0,800
Complicaciones postrasplante				
• Fallo primario injerto	5 (3,4%)	1 (0,9%)	4 (9,7%)	0,050
• Disfunción primaria del injerto	3 (2%)	2 (1,9%)	1 (2,4%)	0,103
• Trombosis arteria hepática	5 (3,8%)	2 (2%)	3 (7,3%)	0,100
• Colangiopatía isquémica	9 (6,2%)	4 (3,8%)	5 (12,2%)	0,070

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

En cuanto a la supervivencia del paciente no se observaron diferencias significativas, siendo de 85%, 78% y 72% a 1, 3 y 5 años en el grupo A mientras que en el B fue de 72%, 65% y 61% (p = 0,2). Sí se observaron diferencias en relación a la supervivencia del injerto siendo en el grupo A de 84%, 77% y 71% mientras que en el B de 65%, 58% y 58% a 1, 3 y 5 años (p = 0,02) (figura 1).

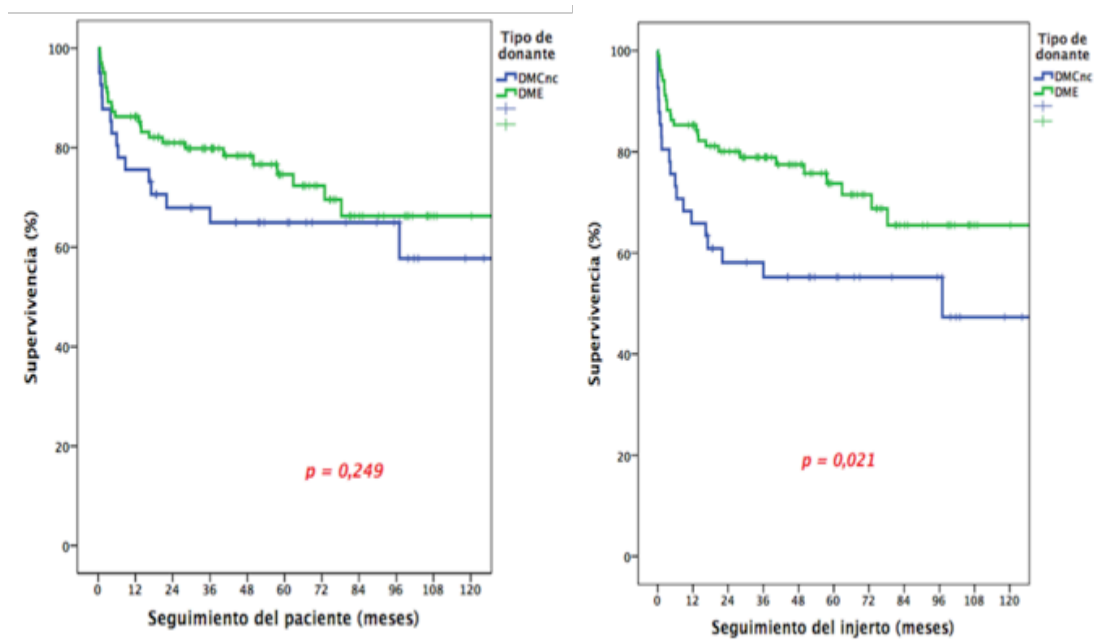


Figura 1. *Supervivencia del paciente y del injerto*

En el análisis multivariable el tipo de injerto procedente de DMCnc no influyó en la supervivencia del paciente ni del injerto y tampoco en la recidiva del tumor en el periodo postrasplante.

Discusión

No disponemos de series previas para comparar nuestros resultados. En las series de casos previos de DMCnc observamos incidencias dispares en cuanto a tasas de fallo primario del injerto y de colangiopatía isquémica.

En nuestro estudio no hemos observado que el tipo de injerto influya en la supervivencia del paciente ni del injerto tras la realización del análisis multivariable. Tampoco hemos apreciado una influencia del tipo de injerto sobre la recidiva del tumor, siendo en estudios previos factores influyentes el tamaño y número tumoral, la invasión vascular en el explante o el nivel de AFP. En nuestra serie, la realización de terapias puente en lista de espera han sido factores de riesgo de recidiva.

Conclusiones

Del análisis uni y multivariante se concluye lo siguiente:

1. La supervivencia de los pacientes con CHC trasplantados con injerto DMCnc no fue significativamente menor que en los pacientes trasplantados con injerto procedente de DME.
2. La supervivencia del injerto procedente de DMCnc fue inferior a la supervivencia del injerto procedente de DME a 1 y 3 años, debido a mayor tasa de colangiopatía isquémica y fallo primario del injerto, observándose posteriormente una similitud en la supervivencia a 5 años.
3. El uso de injertos procedentes de DMCnc no aumenta la recidiva del CHC después del trasplante.
4. La realización de QETA como terapia puente en los pacientes con CHC en lista de espera se ha observado que es factor de riesgo para la recidiva del CHC en el postrasplante.
5. Se ha observado una disminución significativa en el tiempo en lista de espera de trasplante hepático en los pacientes que reciben un injerto procedente de DMCnc con respecto a los que lo reciben de DME.

SUMMARY

LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA. USE OF UNCONTROLLED DONATION AFTER CARDIAC DEATH GRAFTS VERSUS DONATION AFTER BRAIN DEATH GRAFTS

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common tumor and it is the third leading cause of cancer-related death. It is frequently diagnosed incidentally or within screening programs, given that numerous patients who develop HCC manifest no symptoms specifically related to the tumor.

Liver transplantation (LT) is considered the treatment of choice for patients with early stage liver tumors, accounting for 20-40% of all liver transplants performed worldwide.

Despite the fact that Spain enjoys the highest overall donation rate in the world, the number of grafts available remains insufficient, and the number of patients dead waiting for a LT has increased to 78 in 2016. Aiming to decrease waitlist mortality, the amount of liver graft donors has been expanded in recent years, at the expense of an increased risk of short and midterm graft failure.

In order to increase the pool of available organs, several alternatives have been developed, including the use of marginal organs such as uncontrolled donation after cardiac death (DCD) grafts.

Often, patients diagnosed with hepatocellular carcinoma present with compensated and clinically stable disease, becoming ideal candidates for uncontrolled DCD liver transplant, able to tolerate potential complications. Nevertheless, the main concern regarding the use of DCD grafts is a possible increase in HCC recurrence after LT, as well as a reduction in patient and graft survival.

Objectives

The objectives of this study were:

a) to perform a comparative analysis between patients in group A (brain death donation or BDD liver transplant recipients) and group B (uncontrolled donation after cardiac death or uDCD liver transplant recipients); b) to compare postoperative variables and surgical complications in group A versus group B and to identify their impact on graft survival; c) to identify and analyze the risk factors that can influence patient and graft survival after liver transplant, and their relevance in daily practice; d) to determine whether the type of donation has an impact on HCC recurrence after LT.

Patients and methods

We performed a longitudinal, retrospective case-control study, comprising patients with HCC who received a graft from BDD and patients with HCC who received a graft from uDCD between 2006 and 2016. The sample in this study includes 144 LT and variables concerning donor, recipient and tumor characteristics, surgical technique and postoperative course were studied. In addition, a multivariate Cox regression model was built to evaluate patient and graft survival as well as a prediction model for HCC recurrence based on logistic regression.

Results

We performed 144 LT for HCC. The BDD group (group A) comprised 103 patients and the uDCD group (group B) comprised 41 patients. In group A, mean donor age was 48 ± 13 years while, in group B, it was 41 ± 10 years, with statistically significant differences observed. Donor BMI in group A was $24,2 \pm 5,1$ kg/m², while in group B it was $27,1 \pm 5,4$ kg/m, with significant differences observed between both groups (table 1).

Table 1. Donor characteristics

	Total (n = 144)	Group A (n = 103)	Group B (n = 41)	<i>p</i>
Mean age	45±13	48±13	41±10	<i>0,001</i>
Gender				
• Male	107 (74,3%)	68 (66%)	39 (95,1%)	<i>0,004</i>
• Female	37 (25,7%)	35 (34%)	2 (4,9%)	<i>0,004</i>
BMI (kg/m)	28,6±4,4	24,2±5,1	27,1±5,4	<i>0,040</i>
Cardiac arrest	79 (54,8%)	38 (36,9%)	41 (100%)	<i>0,000</i>
Noradrenaline	111 (77%)	75 (72,8%)	36 (87,8%)	<i>0,010</i>
No steatosis	74 (54,8%)	54 (52,8%)	25 (60%)	<i>0,500</i>

Mean recipients age in group A was 57±8,1 years, while in group B it was 61±6,6 years, with statistically significant differences observed. We identified a significantly shorter waitlist time for patients in group B (table 2).

Table 2. Recipient characteristics

	Total (n = 144)	Group A (n = 103)	Group B (n = 41)	<i>p</i>
Age	58±7,8	57±8,1	61±6,6	<i>0,007</i>
Gender				
• Male	120 (83,3%)	87 (84,5%)	33 (80,5%)	<i>0,360</i>
• Female	24 (16,7%)	16 (15,5%)	8 (19,5%)	<i>0,360</i>
BMI (kg/m²)	28,6±4,4	28,5±4,4	28,3±4,6	<i>0,800</i>
MELD	11 [8-15]	10 [8-14]	13 [9,5-18,5]	<i>0,008</i>
Comorbidities				
• Cardiac	18 (12,5%)	11 (10,6%)	7 (17,1%)	<i>0,300</i>
• Respiratory	11 (7,6%)	9 (8,7%)	2 (4,8%)	<i>0,300</i>
• Kidney	10 (6,9%)	6 (5,8%)	4 (9,7%)	<i>0,300</i>
Duration waiting list (months)	7,2±5	7,9±5,4	5,3±3	<i>0,040</i>

Regarding tumor characteristics, mean size and number of lesions and were similar in both groups. There were differences observed regarding transfusional requirements and the rate of primary non function, both significantly higher in group B. Recurrence rate was similar in both groups (table 3).

Table 3. *Tumor characteristics and post-transplant complications*

	Total (n = 144)	Group A (n = 103)	Group B (n = 41)	p
Tumor characteristics				
• Tumor size	2,8±1,6	2,7±1,7	3±1,2	0,400
• Mean size of largest tumor	2,2±2	2,1±1,2	2,5±1	0,200
• Nodules number	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	0,400
AFP				
• At listing	6,3 [3.4-23.6]	5,1 [3,2-12,6]	13,5 [5,3-54,5]	0,600
• One month after Transplantation	2,1 [1,6-3,1]	2,1 [1,6-3,1]	2,3 [1,6-4,4]	0,400
Procedure characteristics				
• Cold ischemia time	380±146	383±156	371±100	0,900
• Warm ischemia time	60 [55-75]	60 [55-75]	60 [55-75]	0,800
Post transplantation complications				
• Primary non function	5 (3,4%)	1 (0,9%)	4 (9,7%)	0,050
• Early allograft dysfunction	3 (2%)	2 (1,9%)	1 (2,4%)	0,103
• Arterial thrombosis	5 (3,8%)	2 (2%)	3 (7,3%)	0,100
• Ischemic cholangiopathy	9 (6,2%)	4 (3,8%)	5 (12,2%)	0,070

Overall patient survival were similar in both groups, 85%, 78% and 72% at 1, 3 and 5 years in group A vs. 72%, 65% and 61% respectively in group B (p=0,2). There were differences

found related to graft survival between both groups; while in group A graft survival at 1,3 and 5 years was 84%, 77% and 71%, in group B it was 65%, 58% and 58%.

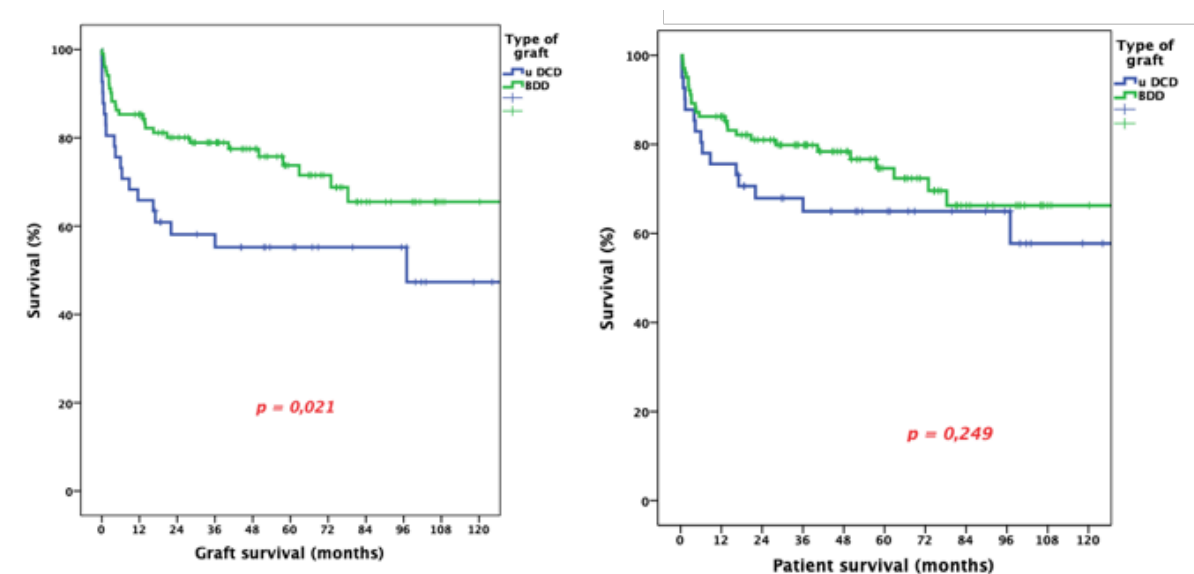


Figure 1. *Graft and patient survival*

On multivariate analysis, the type of graft (BDD vs uDCD) had no influence on patient or graft survival, nor on tumor recurrence.

Discussion

There is no previous published experience comparable to our study. In previously reported series of uDCD we can observe variable rates of primary non function and ischemic cholangiopathy.

In this present study, after performing a multivariate analysis, we have observed that graft type has no significant influence on patient and graft survival. Neither does it influence the tumor recurrence rate after LT.

In other studies, lesion size and number, vascular invasion or elevated AFP were factors related to the recurrence rate. In this study, the use of bridging therapies while on waiting list had, on multivariate analysis, a negative influence on the recurrence rate.

Conclusions

After univariate and multivariate analysis, we can conclude the following:

1. For LT recipients diagnosed with HCC, patient survival after uDCD liver transplant was not significantly inferior to patient survival after BDD liver transplant.
2. Graft survival after uDCD LT was inferior to that of BDD LT; at 1, 3 and 5 years. The largest disparity was observed during the first year after LT, due to a higher rate of ischemic cholangiopathy and primary graft non-function; with a similar survival observed after 5 years.
3. The use of uDCD grafts does not increase HCC recurrence after liver transplant.
4. Treatment with TACE (transarterial chemoembolization) as a bridging therapy in waitlisted patients with HCC has been identified as a risk factor for HCC recurrence after LT.
5. A significant reduction in LT waitlist time has been observed in patients who received a uDCD graft, when compared with those patients who received a BDD graft.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor primario del hígado que suele desarrollarse en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática crónica, particularmente en aquellos con hepatitis secundaria al virus C (VHC) o virus B (VHB)¹. Asimismo, suele presentar un diagnóstico tardío debido a la ausencia de síntomas en sus inicios. El desarrollo de CHC es un proceso complejo que engloba un daño inflamatorio crónico, con presencia de necrosis hepatocitaria y regeneración asociada a depósitos fibróticos. Por tanto, el riesgo de desarrollar un CHC emerge cuando la cirrosis está establecida y aumenta de forma proporcional al daño en la función hepática. Además, el CHC es el resultado de un acúmulo de alteraciones genómicas, somáticas y de modificaciones epigenéticas, explicando de esta forma su heterogeneidad molecular². (Figura 1)

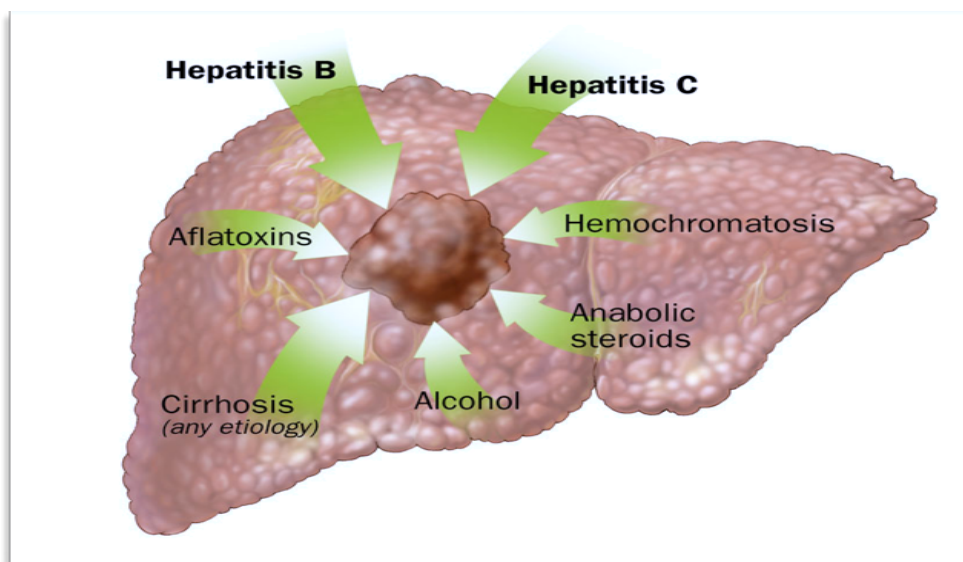


Figura 1. Causas de CHC (tomada de www.hopkinsmedicine.org)

1.1.1. Aspectos demográficos

El CHC es el sexto tumor más frecuente (40.710 nuevos casos diagnosticados y 28.920 muertes por CHC en 2017) y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo^{3,4}. Su incidencia es variable, según las regiones geográficas y los grupos étnico-raciales; además las áreas con mayores tasas de hepatitis B y C presentan mayor incidencia. Las regiones de mayor incidencia incluyen países de África subsahariana, China, Hong-Kong y Taiwán, mientras que las de incidencia intermedia incluyen países del Este y Oeste de Europa. Asimismo, la incidencia es mayor en hombres que en mujeres con una proporción que varía entre 2:1 y 4:1^{5,6}. Estas diferencias se han relacionado no sólo con la epidemiología de los factores de riesgo, sino también con un posible efecto trófico androgénico. Por otro lado, el riesgo de desarrollar un CHC está relacionado con el grado de afectación hepática. Los pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis significativa poseen un riesgo de 1% anual que se eleva hasta 7% cuando la enfermedad progresa a una cirrosis establecida⁷. No obstante, el CHC sin antecedente previo de hepatopatía crónica es de incidencia variable y suele aparecer en pacientes que presentan síntomas en fases tardías, siendo con frecuencia, irresecables por el gran tamaño, localización anatómica y metástasis múltiples bilobares⁸.

1.1.2. Aspectos clínicos

El CHC es una entidad asintomática en sus inicios, que se diagnostica frecuentemente de forma incidental o en programas de cribado. Asimismo, algunos pacientes pueden presentar dolor abdominal inespecífico (leve-moderado), pérdida de peso, inapetencia y en algunos casos puede presentarse como una masa palpable a nivel del cuadrante superior derecho, indicando todo ello un estadio avanzado de la enfermedad. Otros síntomas menos frecuentes son la ictericia obstructiva causada por una invasión del árbol biliar o por compresión de los conductos intrahepáticos, diarrea⁹, dolor óseo y disnea secundaria a metástasis. En casos más excepcionales puede aparecer sangrado intraperitoneal por rotura tumoral¹⁰, fiebre por

necrosis tumoral, o síndromes paraneoplásicos como la presencia de hipoglucemia¹¹, eritrocitosis¹², hipercalcemia¹³, diarrea acuosa¹⁴ o alteraciones cutáneas¹⁵.

1.1.3. Diseminación extrahepática

Se sospecha un CHC cuando en el paciente con una hepatopatía crónica compensada aparecen signos de descompensación como son la ascitis, encefalopatía o sangrado por varices esofágicas. Estas complicaciones pueden estar relacionadas con la extensión del tumor en la vena porta, venas hepáticas o por shunts arterio-venosos inducidos por el propio tumor.

La diseminación extrahepática en el momento del diagnóstico se objetiva entre un 5-15% de los casos¹⁶ y suele presentarse en pacientes con tumores avanzados (más de 5 cm, invasión vascular). Asimismo, los sitios más frecuentes son el pulmón, ganglios linfáticos, huesos y glándulas suprarrenales¹⁷.

La trombosis venosa portal (TVP) está presente en el 10-40% de los pacientes en el momento del diagnóstico y se asocia a un peor pronóstico^{18,19}. Por otro lado, los pacientes con una TVP tienen más probabilidades de debutar con una enfermedad metastásica, lo que conlleva a menos opciones terapéuticas y una disminución de la supervivencia. Además, en estos pacientes el trasplante hepático (TH) está generalmente contraindicado, y la indicación de una cirugía resectiva no está aceptada en la mayoría de los centros hospitalarios.

No obstante, en algunas series publicadas se han realizado hepatectomías en pacientes con CHC y TVP, con una supervivencia actuarial de 34% y 13% a 1 y 3 años, respectivamente y una supervivencia libre de enfermedad de 13% y 5%²⁰. Por tanto, es considerado como un factor de riesgo de recidiva de la enfermedad al año del diagnóstico²¹.

El sistema BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) incluye la TVP dentro de una enfermedad avanzada, para la cual el tratamiento propuesto es el sistémico, como por ejemplo, el sorafenib²². Sin embargo, la AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) acepta la radioembolización (RETA) como un tratamiento efectivo²³. Asimismo, la guía de la

EASL (European Association for the Study of the Liver) desaconseja la quimioembolización transarterial (QETA) en pacientes con invasión vascular macroscópica y propone que la RETA podría utilizarse de forma segura²⁴.

1.1.4. Diagnóstico

Según las guías de la AASLD, el hallazgo de una masa hepática de forma incidental o tras cribado en un paciente con cirrosis o hepatitis B conocida es probable que corresponda a un hepatocarcinoma²³. La secuencia de las pruebas de imagen usadas para caracterizar la lesión depende del tamaño de la misma²⁵:

- Nódulos menores de 1 cm de diámetro deberían seguirse con una ecografía en un intervalo de 3-6 meses.
- Lesiones mayores de 1 cm deberían ser evaluadas con una resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) con contraste. Si el aspecto es típico de CHC, no hacen falta más pruebas. Sin embargo, si el aspecto no es típico de CHC y no sugiere un hemangioma, debería realizarse una segunda TC/RM o realizar una biopsia de la lesión (Figura 2).

1.1.4.1. Ecografía

A pesar de no distinguir entre CHC y otros tumores sólidos, la ecografía es una prueba no invasiva, con alta disponibilidad y usada en el cribado de estos pacientes. Las características típicas de estos tumores en la ecografía son bordes irregulares y presencia de sombras ecoicas irregulares dentro del tumor (figura 3). La sensibilidad de la prueba para detectar CHC es del 78%, siendo la especificidad del 93%²⁶. Asimismo, la sensibilidad aumenta cuando se combina con la alfafetoproteína (AFP).

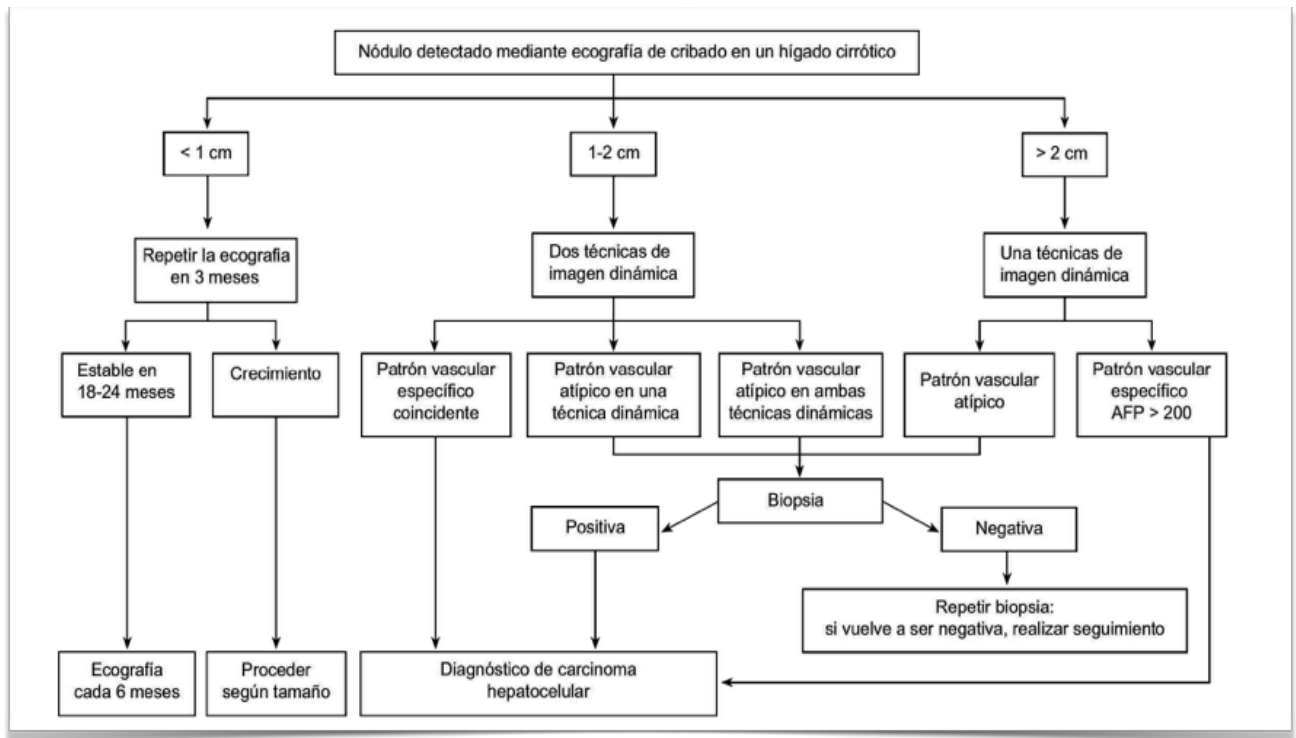


Figura 2. Diagrama de flujo del cribado del CHC

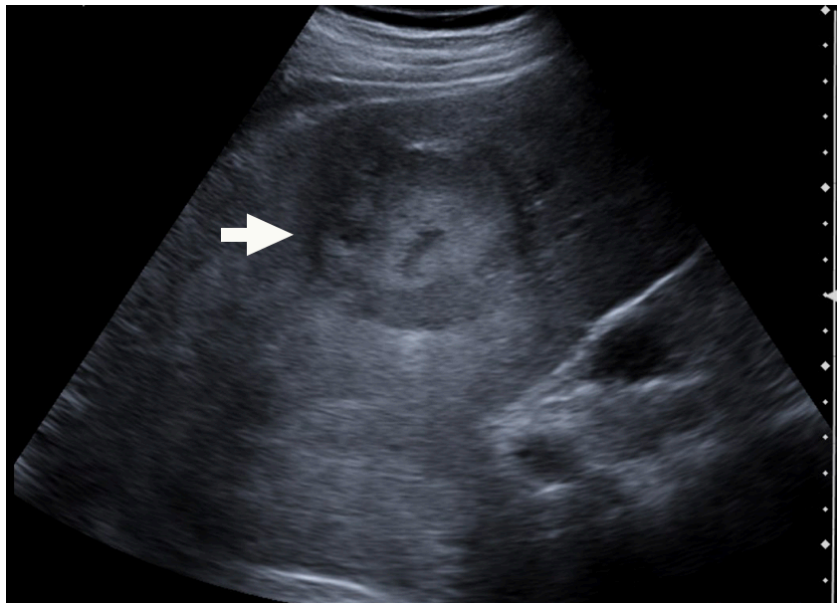


Figura 3. Diagnóstico ecográfico del CHC

1.1.4.2. Tomografía computarizada

La imagen típica del CHC en la TC es la intensa captación de contraste en fase arterial, seguida de un lavado en fase portal o tardía con aparición de una pseudocápsula alrededor de la misma. Otro signo radiológico típico es el patrón en mosaico con presencia de densidad grasa, invasión vascular y el aumento del tumor mayor del 50% en 6 meses de seguimiento. No obstante, cuando el CHC invade una rama portal continúa recibiendo sangre arterial drenando directamente en la vena porta, resultando en un shunt arterioporal con cambios en los aspectos hemodinámicos de la porta, y por consiguiente en una peor caracterización del tumor en la TC. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba es del 83% y su especificidad del 91%²⁷. (Figura 4)



Figura 4. *TC abdominal que muestra una lesión heterogénea redondeada con focos de necrosis de 6,6 cm x 6 cm.*

1.1.4.3. Resonancia magnética

El CHC presenta un aspecto variable en la RM. La mayoría de las lesiones presentan una hiperintensidad o isointensidad en T2, siendo hipointensos en T1. Asimismo, con esta prueba se identifican mejor los CHC en patrón de mosaico en comparación con la TC. Por tanto, la

sensibilidad de esta prueba aumenta si se usa en combinación con la ecografía, siendo del 85-87%^{28,29}. (Figura 5)

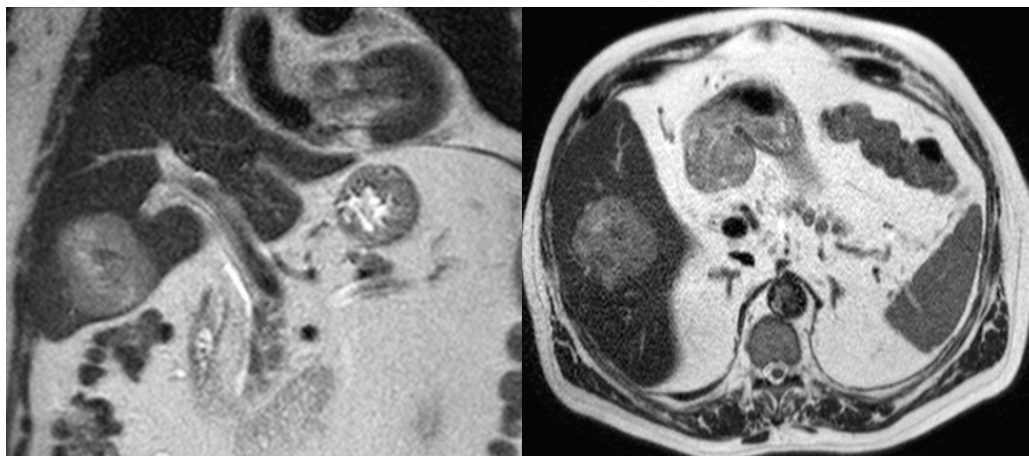


Figura 5. *CHC a nivel de segmento 7*

1.1.4.4. Biopsia percutánea

La decisión de realizar una biopsia sobre una lesión sospechosa de CHC sigue siendo controvertida. En pacientes con una lesión menor de 1 cm, la probabilidad de que esta sea maligna es menor del 50%, siendo elevada la tasa de falsos negativos. Por tanto, lo recomendado es realizar un manejo conservador con un seguimiento estrecho. Sin embargo, en pacientes con lesiones entre 1 - 2 cm debería realizarse una biopsia³⁰. La AASLD refiere que la biopsia de la lesión es un procedimiento seguro con una excelente sensibilidad y especificidad para lesiones > 10 mm, aunque con una incidencia de siembra tumoral del 2 - 4% a nivel del trayecto de la aguja. Por otro lado, en los pacientes con hepatopatía crónica que se encuentren en lista de espera para recibir un TH (LETH) y que presenten lesiones > 10 mm sospechosas de CHC por imagen, no es necesario la biopsia del tumor³¹.

1.1.4.5. Marcadores séricos

El más comúnmente usado es la concentración sérica de AFP. Se trata de una glicoproteína conformada por 591 aminoácidos y 4% de residuos de hidratos de carbono, que durante la

gestación es producida por el hígado y el saco vitelino; por tanto, la concentración en los recién nacidos es elevada y posteriormente van disminuyendo durante los siguientes meses a concentraciones entre 10 - 20 ng/ml. En las guías actuales de la NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) la AFP se usa en el cribado de pacientes con alto riesgo de CHC, especialmente con hepatitis B y cirrosis hepática relacionada, con un nivel de evidencia grado III. Asimismo, con el mismo nivel de evidencia se usa junto con la ecografía para el diagnóstico, la evaluación del pronóstico preoperatorio y para detectar recidivas tempranas³². Sin embargo, no todos los tumores secretan AFP, siendo las concentraciones séricas normales en el 40% de los pacientes³³. Por tanto, los pacientes con cirrosis hepática y niveles elevados de AFP tienen un mayor riesgo de desarrollar CHC. No obstante, la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo dependerán de la población en estudio.

En publicaciones más recientes se le ha atribuido a este marcador un papel relevante en cuanto a un factor predictor de recidiva en el postrasplante de pacientes con CHC, ya que niveles pre-trasplante mayores de 1000 ng/ml tienen un elevado valor pronóstico de recidiva³⁴.

Otros marcadores menos empleados son la protrombina producida por ausencia de vitamina K o antagonismo II (PIVKA-II), AFP monosialilada, complejos libres circulantes AFP-IgM, algunos tipos de interleukinas, aunque todos ellos siguen estando en proceso de evaluación. Por otro lado, merece especial atención la PIVKA-II, un marcador que se usa con la AFP durante y después del tratamiento para predecir un resultado adverso, recidiva temprana y un potencial maligno^{35,36}.

1.1.5. Cribado poblacional

Con el cribado de la población de riesgo se consigue que el 30 - 60% de los enfermos con CHC sean potencialmente quirúrgicos, el doble que en la población no sujeta a dicho programa de vigilancia, obteniéndose una mejor supervivencia a largo plazo³⁷.

Todos los pacientes con elevado riesgo de desarrollar un CHC se deben incluir en un programa de cribado. Dichos pacientes son: los cirróticos en espera de un trasplante hepático, pacientes portadores de VHB no cirróticos con hepatitis activa o antecedentes familiares de CHC y pacientes no cirróticos con hepatitis C crónica y fibrosis hepática avanzada (F3). En estos pacientes se aconseja realizar una ecografía abdominal cada 6 meses³⁸, acortándose el intervalo cuando se detecta un nódulo menor de 1 cm, en el seguimiento tras una resección quirúrgica o tratamiento locorregional³⁹. Por otro lado, la realización de una TC como técnica de cribado debe desaconsejarse por el riesgo asociado a la radiación, así como, por motivos de coste-eficacia y menor disponibilidad. Asimismo, estos aspectos económicos afectan también a la RM.

Por otro lado, los marcadores serológicos como la AFP podrían ser una alternativa a considerar en los programas de cribado y para el diagnóstico precoz del CHC, ofreciendo ventajas como ser objetivos, no invasivos y fácilmente reproducibles. No obstante, en estudios retrospectivos, se ha observado que la sensibilidad no es mayor, mientras que la especificidad es del 80% usando diferentes puntos de corte, entre 10 - 20 ng/ml⁴⁰. Por otro lado, en estudios prospectivos donde se evalúa específicamente el rendimiento de las pruebas diagnósticas, la AFP con el mismo punto de corte muestra una sensibilidad inferior al 25% y una especificidad del 79%⁴¹. La combinación de ecografía y AFP puede ser una opción, aunque se ha observado que aumenta los falsos positivos y los costes³⁹.

1.1.6. Estadificación

Dada la naturaleza del CHC, las principales variables pronósticas son: el estadio tumoral, la función hepática y el estadio funcional. Por tanto, un sistema ideal de estadificación debe tener en cuenta tanto los factores clínicos como patológicos. Actualmente, se recomienda el sistema de estadificación BCLC para la predicción del pronóstico y la asignación del tratamiento (figura 6). Las ventajas de este sistema comparado con el clásicamente usado en

la estadificación oncológica (TNM) es que relaciona el estadio tumoral con la estrategia de tratamiento de una forma dinámica, permitiendo la incorporación de nuevos avances en el conocimiento del pronóstico o tratamiento del CHC.

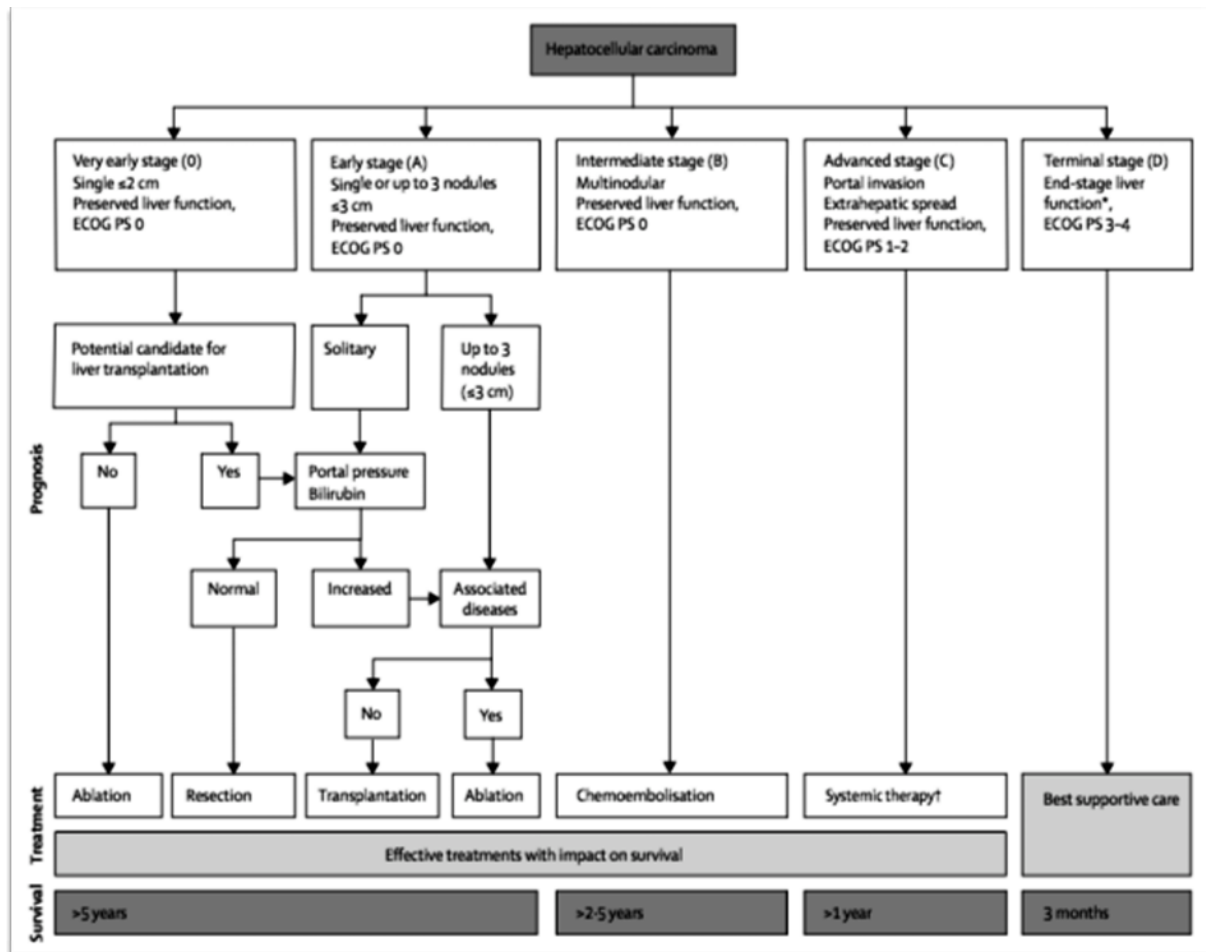


Figura 6. Clasificación BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

Otros sistemas utilizados en la estadificación del CHC son:

- Cancer of the Liver Italian Program Investigators (CLIP). Este sistema incorpora el estadio de Child-Pugh, la morfología del tumor, el nivel de AFP y la presencia de trombosis portal⁴².
- Chinese University Prognostic Index (CUPI). Al sistema TNM se le añaden variables como la bilirrubina total, ascitis, niveles de fosfatasa alcalina y de AFP y enfermedad asintomática al diagnóstico⁴³.

- Japan Integrated Staging (JIS)⁴⁴.
- American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM. Este sistema clasifica a los enfermos en base al tamaño y número de tumores (T), metástasis ganglionares regionales (N) y metástasis a distancia. La clasificación AJCC es válida para la estadificación del CHC en enfermos que van a ser resecados y permite dar un pronóstico patológico después de la resección o el TH⁴⁵. También es importante mencionar un nuevo sistema emergente, pendiente de validación en la población occidental, el Hong Kong Liver Cancer (HKLC)⁴⁶. A diferencia del BCLC, que fue desarrollado en un grupo poblacional occidental donde predomina la cirrosis enólica y el CHC relacionado con el VHC, el HKLC emerge de una población donde lo que predomina mayoritariamente es el VHB. La gran diferencia entre ambas clasificaciones radica en el manejo de los tumores múltiples. El sistema HKLC contempla el tratamiento quirúrgico en pacientes con varios tumores dependiendo del tamaño y previa distinción de los pacientes según la presencia de invasión vascular extrahepática.

1.1.7. Tratamiento del CHC

1.1.7.1. Tratamiento con intención no curativa

1.1.7.1.1. Embolización

Las terapias arteriales transcatéter para el CHC fueron descritas en 1970 y consisten en la introducción de agentes quimioterápicos o material embolígeno en el parénquima hepático donde se localiza la vascularización del tumor³⁹. Mientras que el tejido hepático normal presenta una vascularización dual, predominantemente venosa, el CHC se caracteriza por una vascularización predominantemente arterial.

Tradicionalmente, la embolización se ha reservado para pacientes con CHC no resecable y en estadio B de la BCLC. Sin embargo, actualmente presenta un papel importante en los estadios

tempranos como terapia de apoyo a la ablación, como puente a otras técnicas o como infraestadificación (figura 7).



Figura 7. *Quimioembolización de una lesión situada en el segmento 2*

Las diferentes técnicas de embolización usadas son:

- Embolización transarterial (ETA): inducción de necrosis isquémica a nivel arteriolar usando partículas permanentes, evitando por tanto efectos secundarios de la quimioterapia. Predomina el uso de PVA (alcohol polivinílico) como agente embólico de forma selectiva o supraselectiva en las arteriolas que nutren el tumor, manteniendo íntegras las ramas arteriales mayores⁴⁷.
- Quimioembolización transarterial convencional (QETAc): consiste en la administración de un agente quimioterápico a nivel intrahepático.
- Quimioembolización con partículas o DEB-QETA (del inglés: drug eluting beads): se administran partículas precargadas de quimioterapia, que son liberadas de una manera más uniforme y prolongada en el tiempo, consiguiendo elevadas concentraciones del

agente quimioterápico en la célula tumoral, reduciendo su paso a la circulación sistémica y por tanto minimizando los efectos secundarios.

- Radioembolización (RETA): produce una necrosis mediante radiación, usando las microesferas de I-90.

Selección de pacientes según el estadio BCLC

Las contraindicaciones de la embolización son una enfermedad aguda como la hepatitis o hemorragia digestiva alta, cirrosis descompensada, fallo renal con $\text{Cr} > 2 \text{ mg/dl}$ o una anatomía no favorable.

- Estadio 0: no existe una clara indicación en el estadio 0 al ser estos pacientes candidatos a cirugía. Sin embargo, en pacientes no operables se puede plantear.
- Estadio A: el papel de la embolización en este estadio se centra en la infraestadificación, terapia puente al trasplante o en combinación con la ablación como tratamiento curativo. En pacientes con una función hepática suficiente para realizar resección hepática, la terapia arterial puede ser beneficiosa al disminuir el tamaño y producir una devascularización. Sin embargo, en pacientes con un remanente hepático insuficiente, una de las opciones es la combinación de QETA con embolización de la vena porta (EVP). En una serie de 54 pacientes tratados previamente mediante QETA-EVP, al 72% de los pacientes se les pudo realizar una resección hepática, aumentando de esta forma la supervivencia⁴⁸.
- Estadio B: se persigue con ello la infraestadificación o como tratamiento paliativo para aumentar la supervivencia e impedir la progresión de la enfermedad⁴⁹.
- Estadio C: según las guías BCLC, el sorafenib es el tratamiento indicado en este estadio; sin embargo, la embolización supraselectiva puede ofrecerse en pacientes con una función hepática preservada y buena puntuación en la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)⁵⁰. No obstante, disponemos de escasos estudios

clínicos prospectivos que comparen la seguridad y eficacia de las terapias de embolización. El estudio PRECISION V ha comparado la QETA con la DEB-QETA en pacientes con estadio B usando como agente quimioterápico la doxorubicina, observándose una menor toxicidad y mayor reducción del tumor en el grupo DEB-QETA⁵¹; aunque, en estudios más recientes no han demostrado diferencias entre ambas técnicas⁵².

Por otro lado, si comparamos la QETA con la RETA los resultados vuelven a ser discordantes, requiriéndose estudios prospectivos para definir mejor el papel de ambas terapias. Sin embargo, en un metaanálisis reciente no se ha demostrado diferencia en cuanto a la supervivencia⁵³.

1.1.7.1.2. Radiofrecuencia

Está fundamentalmente indicada en tumores menores de 3 cm y se considera menos efectiva en tumores mayores de 4 cm. Por tanto, es la técnica de elección en pacientes con tumores menores de 3 cm y una función hepática normal⁵⁴. No obstante, dentro de las contraindicaciones se encuentran las lesiones subcapsulares, las lesiones próximas a la vesícula biliar y a los grandes vasos debido al efecto disipador del calor que produce. Por lo tanto, podría ser una técnica curativa en casos seleccionados^{55,56}.

1.1.7.1.3. Crioablación

Es un procedimiento que destruye el tejido hepático aplicando de forma alternativa técnicas de congelación y descongelación, explicado por el efecto físico de Joule-Thomson. Los mecanismos de destrucción tisular se dividen en: daño celular directo y daño vascular (mediante vasoconstricción que disminuye la permeabilidad vascular). Durante la fase de descongelación se produce una repermeabilización de los vasos y como consecuencia un daño endotelial, que induce la agregación plaquetaria y la formación de microtrombos.

En comparación con la radiofrecuencia, produce menos dolor y otra ventaja es que cuenta con un efecto antitumoral ectópico y una precisión en la zona a tratar⁵⁷. Además, a diferencia de la radiofrecuencia puede usarse en lesiones periféricas y cerca de grandes vasos.

La selección de los pacientes a tratar mediante esta técnica es similar a la de otras pruebas: según tamaño, CHC dentro de los criterios de Milán, ausencia de TVP, Child-Pugh A o B y ausencia de coagulopatía⁵⁸.

1.1.7.1.4. Electroporación irreversible

Es una técnica de ablación que no usa calor ni agentes químicos. Asimismo, produce corrientes eléctricas que generan la muerte celular. Los candidatos a esta técnica son pacientes con CHC no metastásico, no candidatos a un trasplante ni a una ablación, o tumores que se localizan cerca de grandes vasos, vía biliar, diafragma o tubo digestivo⁵⁹.

1.1.7.1.5. Radioembolización

El agente más usado es el Itrio. Las indicaciones para esta modalidad de tratamiento son tumores irresecables no metastásicos, no candidatos a una ablación o un trasplante. Además, se puede utilizar en pacientes con trombosis de la vena porta al no inducir isquemia⁶⁰. También, puede usarse como terapia puente al trasplante o para infraestadificación de tumores que no cumplen criterios de Milán. Los candidatos deben tener un ECOG adecuado, buena reserva pulmonar, creatinina < 2 mg/dl, plaquetas > 50 x1000/ μ l y un Child-Pugh < 7.

1.1.7.2. Tratamiento sistémico

Los pacientes con tumores metastásicos no candidatos a resección, trasplante, o terapia locorregional, pueden ser candidatos a un tratamiento sistémico.

El sorafenib es un fármaco antitumoral inhibidor de la tirosinkinasa, que suprime la proliferación celular y la angiogénesis⁶¹. En un ensayo clínico fase III, donde se compara con placebo, se ha demostrado su eficacia al aumentar la supervivencia⁶².

1.1.7.3. Tratamiento curativo

1.1.7.3.1. Tratamiento quirúrgico

La cirugía es considerada como el tratamiento de elección en pacientes con CHC sin cirrosis. Asimismo, se recomienda en los pacientes cirróticos Child-Pugh A, sin hipertensión portal y MELD (Model for End Stage Liver Disease) menor de 10. Por tanto, en la evaluación preoperatoria tiene especial relevancia la función hepática que viene marcada por la HTP que en muchas ocasiones se encuentra latente o no diagnosticada. Además de las cifras de plaquetas menores de $100 \times 1000/\mu\text{l}$, esplenomegalia, ascitis, varices esófago-gástricas o colaterales en la pared abdominal, se recomienda la medición del gradiente de presiones (normal cuando es menor de 10 mmHg). Por otro lado, también presenta una especial relevancia, la valoración del futuro remanente hepático, siendo recomendado al menos un 40% en pacientes con CHC y cirrosis, aunque esto puede variar en función del grado de la cirrosis (tabla 1). No obstante, la resección anatómica se asocia a una mejor supervivencia a los 5 años en comparación con la no-anatómica, por lo que se recomienda realizar una resección anatómica en pacientes con tumores entre 2 y 5 cm⁶³.

En cuanto a la linfadenectomía, esta no afecta a la supervivencia del paciente, pero puede añadir más información en relación al pronóstico.

En tumores mayores de 10 cm la supervivencia a los 5 años varía entre un 25 - 45%, considerándose la presencia de invasión macrovascular, cirrosis, nódulos satélites y elevadas concentraciones de AFP como factores de mal pronóstico. Por otro lado, el CHC multifocal y la presencia de invasión vascular mayor están asociadas a una menor supervivencia, por lo que se consideran como contraindicaciones para la resección, objetivándose una tasa de recidiva $> 95\%$ y una supervivencia $< 25\%$ a 5 años⁶⁴. En estos casos se recomiendan otras técnicas como la embolización de la vena porta combinada con QETA, o la exclusión vascular total acompañadas de resección quirúrgica. Por tanto, la embolización de la vena

porta se usa en la práctica clínica para producir hipertrofia del lóbulo contralateral y prevenir la insuficiencia hepática mediante la redistribución sanguínea, liberando citoquinas específicas promotoras de crecimiento.

Tabla 1. *Valoración de la reserva funcional previa a la resección hepática*

- La puntuación MELD ayuda a seleccionar los enfermos con cirrosis compensada para resección.
 - La resección hepática menor no está contraindicada en enfermos con Child-Pugh A sin HTP.
 - En presencia de ascitis y bilirrubina > 2 mg/dl se contraindica la resección.
 - Se pueden considerar las resecciones hepáticas mayores en enfermos con Child-Pugh A sin HTP y bilirrubina < 1 mg/dl.
 - El test de verde de indocianina puede ser útil en enfermos con enfermedad avanzada y subsidiarios de resección hepática menor.
-

*MELD: Model for End Stage Liver Disease, HTP: Hipertensión portal.

En los últimos años la tasa de resecabilidad ha aumentado fundamentalmente por los avances en la técnica quirúrgica, manejo anestésico, ecografía intraoperatoria y cuidados posoperatorios en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Entre los enfermos resecados, la mortalidad posoperatoria se encuentra entre el 1 - 6,4% y la supervivencia a 5 años entre el 31 - 70%, según diferentes series. Asimismo, los pacientes con tumores pequeños, únicos y con una función hepática conservada presentan una supervivencia a 5 años > 50%⁶⁵. En la tabla 2 se exponen los criterios de resección hepática por CHC, según el protocolo del Hospital 12 de Octubre.

1.1.7.3.2. Trasplante hepático

El TH es considerado tratamiento de elección en pacientes con tumores hepáticos en estadio precoz lo que corresponde a un 20 - 40% de todos los trasplantes realizados a nivel mundial.

En 1996, Mazzaferro et al.⁶⁶ publicaron por primera vez los criterios de Milán (1 único tumor menor de 5 cm o 3 nódulos menores de 3 cm), tras el análisis de una serie de 48 pacientes, comunicando que los resultados en estos pacientes tras el TH son iguales a los que no presentan CHC. Asimismo, dentro de los criterios de Milán también se incluyen la ausencia de afectación vascular o ganglionar. Por tanto, si estos criterios se aplican de forma estricta, la tasa de supervivencia a 5 años sería del 75%. Posteriormente otras series más recientes comunicaron incluso mejores tasas de supervivencia en pacientes cirróticos con CHC precoz: 60 - 80% a 5 años y 50 - 60% a 10 años⁶⁷.

Los factores que afectan desfavorablemente la supervivencia libre de recidiva son: el grado histológico de diferenciación, tamaño mayor de 5 cm, afectación ganglionar, afectación bilobar y la invasión vascular.

Tabla 2. *Protocolo del Hospital 12 de Octubre. Criterios de resección hepática por CHC*

- La resección con amplios márgenes (1 - 2 cm) es el tratamiento de elección en enfermos sin cirrosis y determinados enfermos con cirrosis (Child-Pugh A sin HTP) con CHC único de cualquier tamaño.
 - Mejor pronóstico en relación a menor transfusión y menor resección de parénquima hepático no tumoral.
 - Los enfermos con CHC multifocal o con invasión vascular mayor pueden ser candidatos a resección, pero la eficacia en estos casos es controvertida.
 - En enfermos con CHC sin fibrosis ni cirrosis, la resección hepática es el tratamiento de elección cuando la reserva hepática funcional es > 20%.
-

1.1.7.3.2.1. Criterios ampliados

En la última década, la tendencia ha sido ampliar los criterios de Milán, por ser estos criterios demasiado conservadores, dando lugar de esta forma al concepto de “metroticket”: a mayor

tamaño tumoral, menos supervivencia en el postrasplante, siendo esto no del todo cierto ya que en este concepto no se tienen en cuenta los factores biológicos del tumor y la respuesta al tratamiento locorregional (figura 8).

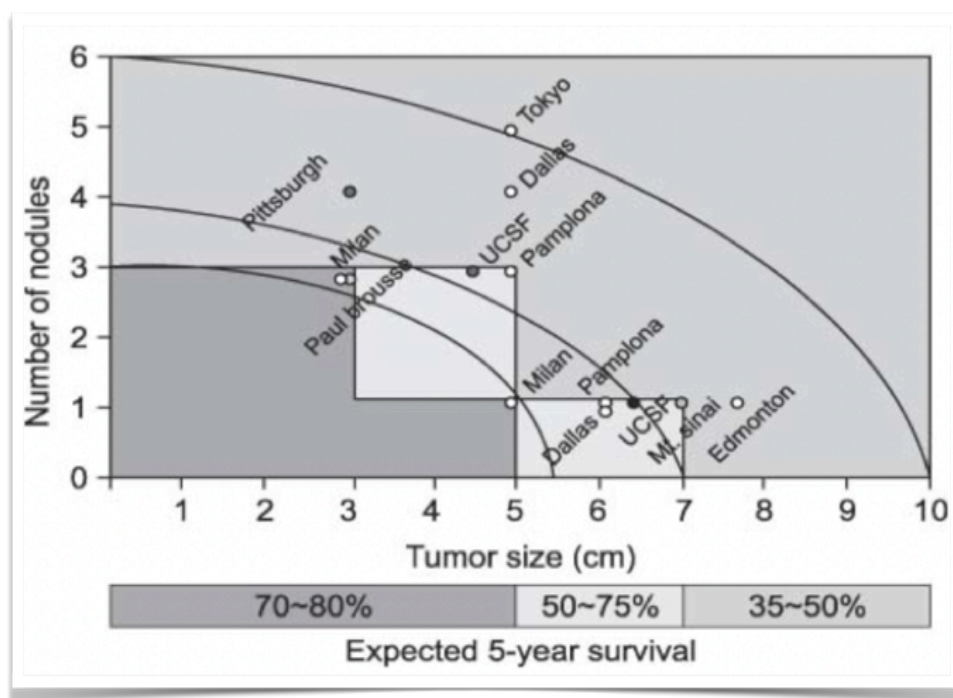


Figura 8. Criterios de trasplante hepático para el hepatocarcinoma (*The hepatocellular carcinoma metro-ticketing*)

En la tabla 3 se muestran los criterios de indicación para el trasplante usados en los diferentes grupos de trasplante hepático del mundo.

Un ejemplo de los criterios ampliados es el de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), donde aceptan el trasplante en pacientes con un tumor no mayor de 6,5 cm de diámetro o no más de 3 nódulos no mayores de 4,5 cm, con un diámetro acumulado no mayor de 8 cm y sin invasión vascular⁶⁸. Asimismo, numerosos estudios no han encontrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia entre grupos que cumplen los criterios de Milán y grupos que no exceden los criterios de la UCSF, aunque en estos últimos se administraron tratamientos locorregionales como terapia puente.

Tabla 3. *Diferentes criterios utilizados para la indicación de trasplante hepático*

Nombre	Criterios	Referencia
Milán	<ul style="list-style-type: none"> • 1 tumor ≤ 5 cm de diámetro o ≤ 3 nódulos tumorales, cada uno ≤ 3 cm de diámetro. • No manifestaciones extrahepáticas. • No invasión vascular. 	Mazzaferro et al. ⁶⁶
Up-to-seven	<ul style="list-style-type: none"> • La suma del tamaño de todos los tumores y el número de tumores ≤ 7. 	Mazzaferro et al. ⁶⁹
Kyoto	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 10 tumores, todos menor o igual a 5 cm. • PIVKA-II > 400 mAU/ml. 	Takada et al. ⁷⁴ .
UCSF	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor solitario menor o igual de 6,5 cm o menos de 3 nódulos, siendo la lesión más grande $\leq 4,5$ cm y el diámetro total tumoral ≤ 8 cm. 	Yao et al. ⁷⁰ .
Shanghai Fudan	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor solitario ≤ 9 cm de diámetro o ≤ 3 lesiones, siendo la mayor menor de 5 cm y el diámetro total tumoral ≤ 8 cm. 	Fan et al. ⁷⁵
Hangzhou	<ul style="list-style-type: none"> • Diámetro total tumoral mayor de 8 cm con grado histopatológico 1 o 2 y AFP preoperatoria < 400 ng/ml. 	Zheng et al. ⁷⁶
Asan	<ul style="list-style-type: none"> • Diámetro tumoral mayor ≤ 5 cm. • Número de hepatocarcinoma ≤ 6. • No invasión vascular mayor. 	Lee et al. ⁷⁷

El límite “up-to-seven” permite el trasplante cuando la suma de los diámetros tumorales añadido al número de tumores es menor que 7⁶⁹. Este criterio mantiene que el tamaño tumoral es más importante que el número de tumores. En un estudio prospectivo se ha observado que la supervivencia de los pacientes que cumplen estos criterios es significativamente menor que los que cumplen los criterios de Milán por lo que deberían usarse de forma cuidadosa y en casos muy seleccionados.

La posibilidad de trasplante no debería realizarse solamente en base a los hallazgos radiológicos, sino que habría que tener en cuenta otros factores como la AFP, que junto con el tamaño tumoral y el número de nódulos puede ser mejor factor pronóstico en cuanto a recidiva que los criterios de Milán o el “*up-to-seven*”. En el caso de la AFP, su sensibilidad es limitada ya que otras enfermedades extrahepáticas están relacionadas con niveles elevados de AFP, y en muchos casos dichos niveles no están elevados en el CHC.

1.1.7.3.2.2. Infraestadificación

La infraestadificación consiste en tratar a los enfermos que sobrepasan los criterios convencionales de TH (número de tumores, tamaño, nivel de AFP) para convertirlos en enfermos que reúnen los criterios establecidos para TH, descartándose los enfermos con alta tasa de recidiva tumoral postrasplante⁷⁰.

Dentro de las opciones terapéuticas para realizar una infraestadificación tenemos la radiofrecuencia, QETA y la radiación estereotóxica⁷¹. No existen diferencias significativas en cuanto a recidiva o supervivencia usando una u otra terapia, pero sí se ha observado que la infraestadificación en general se relaciona con una mayor tasa de recidiva de CHC en el postrasplante⁷¹.

Por otro lado, la infraestadificación puede facilitar el trasplante en pacientes que no cumplen los criterios de Milán, aunque tanto el protocolo como los resultados no están bien definidos. Como argumentos en contra de la infraestadificación tenemos: que los tumores grandes y multifocales tienen el mismo riesgo de recidiva a pesar de conseguir disminuir su tamaño por QETA o RF. Además, con estas técnicas se incrementará el número de potenciales receptores en lista de espera. Por tanto, cualquier expansión más allá de los criterios de Milán, supondría un impacto negativo sobre otros candidatos que no presenten CHC, y el grado en que afecte a la lista de espera dependerá de la dinámica local de ésta y de la disponibilidad de donantes⁷².

Uno de los protocolos descritos para incluir pacientes en el grupo de infraestadificación es el protocolo UCSF.

Protocolo UCSF⁷⁰

Criterios de inclusión:

- CHC que excede los criterios de T2 de la UNOS, pero cumpliendo uno de los siguientes criterios:
 - Lesión única menor o igual a 8 cm.
 - 2 o 3 lesiones cada una de ellas menor o igual a 5 cm, siendo la suma del diámetro máximo menor o igual a 8 cm.
 - 4 o 5 lesiones cada una de ellas menor o igual a 3 cm, siendo la suma del diámetro máximo menor o igual a 8 cm.
- Ausencia de invasión vascular.

Criterios para la infraestadificación efectiva:

- Tumor residual dentro de los criterios T2 de la UNOS.
- En pacientes con 4 o 5 tumores, se requiere necrosis completa de al menos 1 - 2 tumores.

Criterios para la infraestadificación fallida y exclusión del trasplante hepático:

- Progresión tumoral más allá de los criterios de inclusión para la infraestadificación basados en tamaño y número tumoral.
- Invasión de un vaso hepático mayor.
- Infiltración ganglionar por el tumor o diseminación extrahepática.

También se recomienda que el periodo mínimo de observación sea de 3 meses entre la infraestadificación y el trasplante hepático, con el objetivo de seleccionar a los que presentan tumores biológicamente menos agresivos y con menor probabilidad de recidiva postrasplante^{70,73}.

1.1.7.3.2.3. Terapias puente en lista de espera

Es el uso de las terapias locorregionales en pacientes con tumores hepáticos para evitar la progresión tumoral mientras permanecen en LETH. Se recomienda en los pacientes con CHC que se encuentren en LETH y con una estimación en lista, previo al trasplante, de al menos 6 meses. No hay estudios que demuestren la superioridad de una u otra técnica. Sin embargo, se recomienda realizar una RF preferiblemente cuando el tumor mide menos de 3 cm. Asimismo, si existe más de una lesión, se puede realizar una QETA mientras la función hepática lo permita. No obstante, el papel de la terapia locorregional en pacientes que entran dentro de los criterios de Milán y con tiempos estimados en lista de espera cortos (< 6 meses) está en entredicho⁷⁸.

En 2010 tuvo lugar la Conferencia sobre trasplante hepático en el CHC, donde se estableció que la terapia puente está indicada en pacientes con una estimación en LETH para trasplante mayor de 6 meses, con un nódulo que mide entre 2 - 5 cm o con 2 o 3 nódulos menores de 3 cm⁷⁸. Asimismo, son contraindicaciones para la QETA la invasión vascular, mala función hepática, trombosis de la vena porta o la insuficiencia renal.

Existen varios estudios que analizan la importancia de la terapia puente durante la LETH, siendo uno de los más largos el de Agopian et al.⁷⁹, donde realizaron una comparación entre pacientes con terapia puente y los que no recibieron dicha terapia, observándose que las terapias locorregionales no mejoran la supervivencia postrasplante en los pacientes que se encuentran dentro de los criterios de Milán. Asimismo, en el análisis de subgrupos se observó que la necesidad de incrementar las terapias locorregionales en LETH y la ausencia de disminución de la AFP tras las mismas son factores indicativos de una biología tumoral desfavorable, permitiendo una priorización de estos pacientes en la LETH^{79,80}.

1.1.7.3.2.4. Factores pronósticos de recidiva

Incluso después de una adecuada selección tanto del receptor como del donante, la tasa de recidiva después del trasplante es del 8 - 20%⁸¹. Asimismo, la recidiva tumoral habitualmente es extrahepática, especialmente en pulmones y huesos, y es debida al crecimiento de metástasis ocultas, meses o años después del trasplante. Se han indicado varios factores reconocidos de recidiva de CHC tras el trasplante hepático:

- Relacionados con la anatomía patológica del explante: tamaño tumoral y número de tumores, el grado histológico del tumor, la invasión micro y macrovascular.
- Relacionados con el receptor y el tumor pretrasplante: la AFP pretrasplante, índice neutrófilo-linfocito y un PET/TC positivo. Todos estos factores se pueden combinar para establecer modelos que puedan predecir la recidiva. Por ejemplo, el modelo pre-MORAL, usado en el pretrasplante, incluye la AFP (> 100 ng/ml), el tamaño tumoral pretrasplante (> 3 cm) y el índice neutrófilo/linfocito (> 5). Los pacientes que cumplen estos criterios presentan una alta probabilidad de recidiva del tumor en el postrasplante⁸².
- Relacionado con el donante y el tipo de injerto: edad del donante mayor de 60 años⁸³, el tiempo de isquemia caliente prolongado⁸⁴ o el uso de donantes marginales.

1.1.7.3.2.5. Inmunosupresión específica: inhibidores mTOR (everolimus y sirolimus)

Las mejoras en el manejo de la inmunosupresión han reducido las tasas de rechazo aumentando la supervivencia del injerto a largo plazo. Sin embargo, los inhibidores de la calcineurina (ICN) como el tacrolimus y la ciclosporina presentan varios efectos adversos como el incremento del riesgo de crecimiento tumoral.

Aunque la evidencia científica es muy escasa⁸⁵, varios estudios retrospectivos y revisiones sistemáticas han mostrado que los inhibidores mTOR reducen el riesgo de recidiva tumoral en los pacientes con CHC, mediante una inhibición de la proliferación y la activación de

linfocitos T y B. Tanto el sirolimus como el everolimus tienen efecto antiproliferativo del tumor, al inhibir el VEGF. Su desventaja es que se asocian a proteinuria o a empeoramiento significativo de la proteinuria preexistente, además de dislipidemia, edemas y aftas.

1.1.7.3.2.6. Trasplante con donantes marginales

El uso de donantes marginales en pacientes con CHC, dada la escasez de donantes en las últimas décadas, abre el debate sobre el incremento del riesgo de recidiva en el período postrasplante a expensas de disminuir el riesgo de progresión tumoral mientras el receptor permanece en LETH.

1.1.7.3.2.6.1. Trasplante de donante vivo

El trasplante de donante vivo se ha convertido en una opción para la obtención de injertos reduciendo de esta forma la LETH. En estudios experimentales⁸⁶ se ha observado que un hígado que está en proceso de regeneración puede promover a su vez el crecimiento de células cancerígenas; aunque no está claramente definido. En otros estudios comparativos entre donante vivo y donante en muerte encefálica los resultados son contradictorios en cuanto a recidiva del tumor⁸⁷.

1.1.7.3.2.6.2. Esteatosis

Los injertos esteatósicos pueden relacionarse con un aumento de la recidiva del tumor en el postrasplante debido a varios mecanismos: los hígados grasos presentan alteraciones en el metabolismo mitocondrial e incremento del factor 1 insulina-like (IGF-1) que promueve el crecimiento celular y la proliferación e inhibe la apoptosis⁸⁸. La toxicidad lipídica y el incremento del estrés oxidativo dan lugar a reparaciones aberrantes en el ADN e inicio de la tumorigénesis. Además, se ha observado una expresión reducida del gen PTEN en los hígados grasos que también favorece la tumorigénesis⁸⁹. A pesar de estas premisas, de momento no se dispone de estudios que evalúen los resultados con este tipo de injertos en función de si la esteatosis es micro o macrovascular. Por otro lado, en un estudio suizo se

observó que solamente la esteatosis grave (> 60%) es un factor independiente de recidiva del tumor en el nuevo injerto⁹⁰.

1.1.7.3.2.6.3. Bipartición o split

Los injertos tipo “*split*” necesitan regenerarse y este proceso puede inducir de forma simultánea el crecimiento de células tumorales⁹¹. Además de los resultados oncológicos, en general los receptores que reciben un injerto tipo *split* tienen mayor tasa de complicaciones y es primordial la realización de este tipo de trasplante en centros con amplia experiencia⁹².

1.2. RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El primer TH fue realizado por Starzl en 1963 (Dénver). Asimismo, uno de los hitos que contribuyó al avance fue la incorporación de la inmunosupresión, inicialmente con el uso de azatioprina en los trasplantes renales y posteriormente con la incorporación de los esteroides propuestos por Starzl en 1979, para los casos de rechazo agudo⁹³. Por otro lado, la introducción de la ciclosporina en el año 1970, como parte del régimen de inmunosupresión, permitió la prevención del rechazo y de las infecciones oportunistas graves con una menor toxicidad, en comparación con el uso de la azatioprina⁹⁴. Además, todo ello añadido a una mejora en el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y una mejor selección de los receptores, aumentaron la supervivencia al año de estos pacientes. Tanto que en el año 1981, la supervivencia, en el primer año pasó del 30% al 70% y al quinto año del 18% al 60%⁹⁵. Actualmente, la supervivencia del paciente a un año después de un trasplante hepático está en torno al 90%⁹⁶.

1.2.1. Estado actual del trasplante hepático

Ha sido tanto el éxito de esta técnica que se ha ampliado el rango de indicaciones de la misma, por lo que actualmente nos enfrentamos a una escasez en el número de donantes frente a un aumento de pacientes cuya único tratamiento curativo es el TH.

Según los datos del registro mundial de trasplante, cada año se realizan en el mundo más de 26.000 TH, suponiendo en España un 4,5% de la actividad mundial (Figura 9). Asimismo, en España a pesar de tener la tasa global de donación más alta del mundo (2019 donantes generados en 2016), todavía sigue siendo insuficiente, ya que el porcentaje de candidatos fallecidos en lista de espera también ha aumentado, siendo de 78 en 2016. Por otro lado, en EE.UU. se realizaron 7.000 trasplantes en 2015; sin embargo, un 30% de los pacientes fallecieron mientras se encontraban en lista de espera.

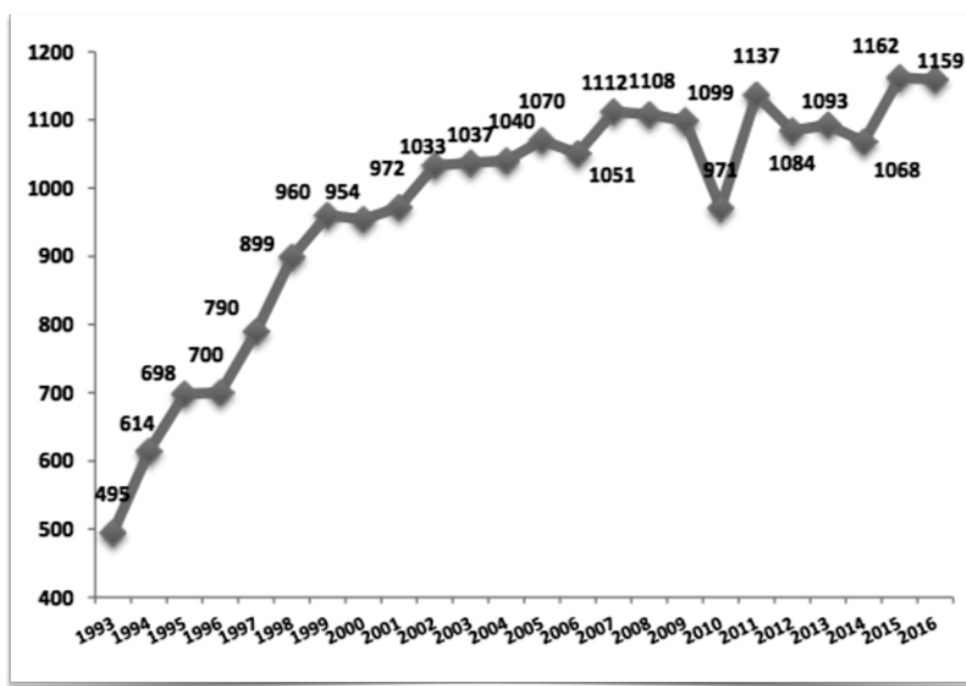


Figura 9. *Trasplante hepático. Actividad en España. 1993-2016 (tomado de la ONT)*

1.2.1.1. Donantes marginales

Con el objetivo de disminuir la mortalidad en la LETH, en los últimos años se ha expandido el pool de donantes, a expensas de presentar un mayor riesgo de fallo del injerto a corto y medio plazo. En España, durante el año 2016 se han realizado un total de 169 TH con donantes no convencionales: 28 de donante vivo, 134 de DMC, 2 *split* y 5 trasplantes en

dominó (Registro ONT 2016). Los diferentes tipos de donantes marginales se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. *Tipos de donantes marginales*

• Riesgo de disfunción primaria	• Riesgo de transmisión de enfermedades
• Esteatosis	• Serología positiva
• Incompatibilidad ABO	• Edad avanzada
• Edad avanzada	• Causa desconocida de fallecimiento
• Injerto parcial	• Infecciones bacterianas activas
• Donante en parada cardíaca	• Donante vivo
• Estancia prolongada en UCI	

Injerto parcial

Consiste en obtener dos injertos a partir de un solo hígado, siendo ello posible gracias a las estrategias en anatomía quirúrgica descritas por Couinaud y Bismuth^{97,98}. El registro de la UNOS y otros estudios procedentes de varias instituciones han demostrado una supervivencia similar a la obtenida con los trasplantes de injerto completo⁹⁹. Asimismo, el Eurotransplant ha adoptado y promovido la regla del 50/50, con ello se pretende incrementar y promover la adopción de la técnica tipo *split* en el momento de valorar un donante; por tanto, todo hígado procedente de un donante de > 50 kg de peso y menos de 50 años debería ser considerado como un potencial *split*¹⁰⁰. Por otro lado, tras un análisis realizado por la OPTN que compararon el trasplante tipo *split* realizado en 568 adultos y 508 niños en el periodo 1996-2006 con 40.304 pacientes que recibieron un injerto completo, no observaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del paciente, pero sí una peor supervivencia del injerto en el caso de los injertos tipo *split*, siendo, el tiempo de isquemia caliente un factor de riesgo independiente para la supervivencia del injerto¹⁰¹.

Injerto procedente de donante vivo

El concepto de donante vivo fue desarrollado bajo el mismo contexto que el injerto tipo *split*. El primer trasplante de donante vivo se realizó a un niño en 1989 en Brasil¹⁰². Más allá de la complejidad técnica, la mayor preocupación en este tipo de trasplante es el riesgo al cual se someten los donantes. Por tanto, dentro de la complejidad que existe en la técnica, hay varios desafíos relacionados con el receptor como por ejemplo, el síndrome de “small for size”, las complicaciones biliares, la reconstrucción de la arteria hepática y la optimización del drenaje venoso.

Edad avanzada

Los pacientes trasplantados con injertos procedente de donantes de edad avanzada presentan una disminución significativa en la supervivencia del paciente y del injerto en el caso de receptores con VHC+. Durante el proceso de envejecimiento se produce una pérdida de aproximadamente un 30% del volumen total hepático, lo que contribuye a la disminución en el aclaramiento de muchos fármacos, aparte de una pérdida en la síntesis de proteínas del 37%. De este modo, se ha descrito también una pérdida en la masa hepática funcional, aunque las células hepáticas sufren pocas modificaciones. El primer caso publicado de donante octogenario por Wall et al¹⁰³ consiguió incrementar el uso de este tipo de donantes en la práctica habitual. Sin embargo, dado que no se dispone de series largas, los resultados deben ser interpretados con cautela, aunque el uso de donantes mayores de 79 años podría suponer una fuente importante de injertos. En España, Jiménez et al.¹⁰⁴ publicaron una serie de casos en donde los injertos hepáticos procedentes de donantes mayores de 70 años alcanzaron en el receptor más de 100 años con un adecuado funcionamiento. Además, realizaron un estudio comparativo entre 102 receptores que recibieron un injerto menor de 65 años frente a 51 receptores que recibieron un injerto mayor o igual a 80 años, observándose una similar supervivencia entre ambos grupos¹⁰⁵. Asimismo, recomiendan que para obtener buenos resultados, es clave elegir aquel donante sin límite de edad que tenga una función hepática

normal, estabilidad hemodinámica, estancia en UCI menor de 72 horas, tiempos de isquemia reducidos y una biopsia con < 30% de macroesteatosis¹⁰⁶. No obstante, Ghinolfi et al.¹⁰⁷ tras realizar un estudio comparativo entre grupos de diferentes edades, uno de ellos mayores de 80 años, con un tamaño muestral de 80 pacientes, han observado que este tipo de donación puede ser prometedor mientras se realice un adecuado miss-match de donante y receptor. No han encontrado diferencias significativas en cuanto a complicaciones vasculares según la edad de donante; sin embargo, sí se ha observado una mayor incidencia de complicaciones biliares en el grupo de los donantes mayores de 80 años¹⁰⁸.

Donantes con serología positiva:

VHC (+)

La situación más frecuente en este tipo de donante marginal es el injerto procedente de un donante con serología positiva para VHC (+) que se implanta en un receptor también VHC (+). Debido a la escasez de donantes, en la última década el uso de injertos VHC (+) ha sido una alternativa viable en muchos centros¹⁰⁹ a pesar del riesgo conocido de transmisión de la infección y del daño directo del VHC sobre el injerto hepático. Los estudios disponibles son contradictorios en cuanto a resultados, aunque hay que tener en cuenta que se trata de series cortas retrospectivas sin seguimiento a largo plazo. Algunos de estos resultados son compatibles con la ausencia de un riesgo adicional para el receptor¹¹⁰, mientras que otros estudios concluyen que la presencia del VHC en el injerto implica un riesgo mayor de desarrollo de fibrosis postrasplante y una mayor velocidad de recidiva en el injerto del virus^{111,112}. En un estudio retrospectivo¹¹³ publicado recientemente en el año 2016 con un tamaño muestral de 33.668 pacientes trasplantados con un injerto VHC (+) se observó que no había diferencias en cuanto a supervivencia a 5 años comparado con injertos procedentes de donantes seronegativos. Asimismo, con el desarrollo y el empleo de los nuevos antivirales, el uso de este tipo de injertos se ha visto incrementado también en receptores VHC (-)¹¹⁴,

pudiendo ser potencialmente beneficioso en pacientes con MELD \geq 20, además de observarse un beneficio en los análisis de coste-efectividad con su empleo¹¹⁴.

VHB (+)

El uso de injertos de donantes con infección por hepatitis B pasada (HBcAc +) es un procedimiento relativamente común; sin embargo, la experiencia con el uso de injertos con infección crónica (HBsAg +) es mucho más limitada. Después de la introducción de la profilaxis combinada con lamivudina e IgB, se ha visto en diferentes series que el uso de injertos HBsAg + puede ser una fuente segura y que el riesgo de reinfección/reactivación del virus puede ser manejada de forma óptima. No obstante, debería ser una contraindicación el uso de este tipo de injertos en receptores con infección por el VHD, al observarse que ello acelera la reactivación del VHB¹¹⁵.

Esteatosis

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) incluye un amplio espectro de enfermedades que abarca desde la simple esteatosis hepática pasando por la esteatohepatitis no alcohólica hasta la cirrosis y fibrosis¹¹⁶. Un 10-24% de la población presenta esteatosis hepática, estando muy relacionada con el índice de obesidad¹¹⁷. La esteatosis es una causa habitual para rechazar injertos hepáticos. Se puede clasificar de forma cualitativa y cuantitativa. Lo cuantitativo es la proporción de grasa contenida en los hepatocitos, siendo leve (< 30%), moderada (30 - 60%) y grave (> 60%), con un riesgo proporcional de disfunción hepática después del trasplante¹¹⁸. La clasificación cualitativa se basa en el número y tamaño de las inclusiones de grasa dentro del citoplasma y su localización en los hepatocitos, diferenciando microvesicular de macrovesicular.

Los hígados esteatósicos son muy vulnerables a la lesión por isquemia-reperfusión. Asimismo, los mecanismos implicados afectan a la microcirculación hepática provocando una producción desmesurada de ATP y una disfunción de las mitocondrias, generando especies

reactivas de oxígeno y la peroxidación lipídica. El daño en las células de Kupffer añadido a un estado pro-inflamatorio mediante la activación de factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) y la infiltración por neutrófilos es esencial en el daño causado por la reperfusión¹¹⁹.

Por otro lado, no existe una uniformidad en cuanto al uso de injertos hepáticos esteatósicos. Se acepta de manera universal que los resultados utilizando hígados con esteatosis leve son similares a los obtenidos con hígados no grasos y que los injertos con más del 60% de macroesteatosis se asocian con un elevado riesgo de fallo del injerto; por tanto, no deberían usarse para el TH. Además, el uso de injertos con una esteatosis entre el 30 - 60% están siendo sometidos a debate debido a la variabilidad en los resultados. En estudios recientes se observó una baja tasa de fallo primario, aunque los resultados dispares de la supervivencia al año (50 - 100%) y la disfunción del injerto (0 - 70%) han sido más controvertidos¹²⁰.

Algunos estudios¹²¹ sugieren que los donantes con más del 30% de esteatosis pueden ser utilizados mientras se consideren estos tres factores de riesgo: edad del donante < 40 años, tiempo de isquemia fría menor de 11 horas y no usar donantes de parada circulatoria. Además, se dispone de varias estrategias protectoras en el uso de injertos esteatósicos tales como el pre-acondicionamiento isquémico, realizando una maniobra de Pringle durante la extracción hepática y previo a la preservación en frío¹²², el uso de máquinas de perfusión hipotérmicas o la insuflación de oxígeno venoso sistémico, técnica menos usada, pendiente de validación clínica¹²³.

Donantes en muerte circulatoria (DMC)

A diferencia de la donación en muerte circulatoria no controlada (DMCnc), la donación en muerte circulatoria controlada (DMCc) incluye pacientes a los que se aplica una limitación del soporte vital tras el acuerdo entre el equipo médico y los familiares del enfermo. La mayoría de los potenciales DMCc son pacientes con patología neurológica grave con

pronóstico funcional catastrófico y en los que la evolución a muerte encefálica no es previsible.

En comparación con la DMCnc, en la controlada sí disponemos de estudios retrospectivos comparativos de pacientes con CHC, siendo los resultados en cuanto a supervivencia del injerto y del paciente similares en ambos grupos¹²⁴. No obstante, se piensa que el uso de la DMCc en pacientes con CHC podría afectar a la supervivencia libre de enfermedad, incrementando la tasa de recurrencia en el injerto. Sin embargo, se ha observado una similar supervivencia e igual tasa de recidiva en ambos grupos.

1.2.2. Indicaciones más frecuentes de trasplante hepático

1.2.2.1. Cirrosis por VHB

La supervivencia de pacientes con cirrosis hepática descompensada asociada al VHB es del 14% a 5 años, comparada con el 71% en los pacientes con una enfermedad compensada. Por lo tanto, en los pacientes con una cirrosis por VHB el TH permite un aumento en la supervivencia. Actualmente la cirrosis asociada al VHB representa alrededor del 10% del total de los trasplantes realizados en Europa y EE.UU., con una supervivencia global del 80% en el primer año y del 65% a los tres años de la intervención.

El VHB es el más oncogénico para el desarrollo de CHC, siendo este tumor más frecuente en áreas donde la prevalencia de HBsAg es mayor del 8%, tales como el este de Asia o el África sub-sahariana. En las áreas endémicas, este virus se transmite mediante transmisión vertical o perinatal con una tasa de cronicidad > 90%. Asimismo, de los 400 millones de personas alrededor del mundo que se encuentran infectadas crónicamente con el VHB, un cuarto de ellas desarrollarán un CHC¹²⁵.

Los factores que incrementan el riesgo de CHC en pacientes con VHB son variados, tales como los factores demográficos (género masculino, etnicidad o la historia familiar de CHC), factores virales (carga viral elevada, genotipo, duración de la infección, co-infección con

VHC, VIH), presencia de cirrosis y abuso de alcohol¹²⁶. Por otro lado, en la última década se han producido mejoras importantes en el tratamiento de la hepatitis B, debido al desarrollo de nuevos fármacos seguros y efectivos que se usan antes y después del trasplante. La decisión de iniciar el tratamiento antiviral depende de la presencia o no de cirrosis, del nivel de AST y de la DNA-emia, y en modo especial de la presencia de malignidad o embarazo. No obstante, en pacientes con fallo hepático agudo secundario o cirrosis descompensada los análogos de los nucleótidos estabilizan la enfermedad y en casos excepcionales pueden revertir el fallo agudo. Incluso disminuyen el riesgo de recidiva tras un hipotético TH.

Los pacientes con cirrosis compensada y DNA > 2.000 U/ml deberían ser tratados con antivirales sin tener en cuenta el estado HBeAg o los niveles de AST, incluso deberían ser considerados en pacientes con DNA < 2.000 U/ml debido a que estos pacientes presentan un mayor riesgo de CHC que aquellos con carga viral indetectable. Asimismo, todos los pacientes con CHC deberían ser tratados con tenofovir o entecavir, ya que de esta forma se reduce el riesgo de recidiva y mejora el pronóstico tras terapia curativa del CHC. No obstante, la duración óptima de estos tratamientos no está bien establecida, siendo indefinida en algunos casos, sobre todo en pacientes cirróticos.

1.2.2.2. Cirrosis por VHC

La cirrosis secundaria a la infección crónica por el VHC es la causa más frecuente de trasplante hepático en nuestro medio. Aproximadamente el 5 - 30% de los pacientes con infección crónica desarrollarán una cirrosis en 20 - 30 años. El desarrollo de la cirrosis es silente en la mayoría de los pacientes. Además, la infección crónica desembocará en fibrosis y por último en cirrosis. Cuando la cirrosis está establecida, el CHC aparece con una incidencia de 3,5% al año. La reinfección del injerto por VHC es universal y la evolución de la hepatitis C es más agresiva que en el sujeto inmunocompetente, además los pacientes con cirrosis del injerto se descompensan más rápidamente.

Se han logrado importantes avances en el desarrollo de nuevos tratamientos para el VHC, en particular con los nuevos antivirales inhibidores específicos o directos. En la década pasada, el tratamiento con interferón (IFN) y ribavirina (RBV) curaba el 50% de los pacientes, observándose una asociación entre la reducción del riesgo de CHC y la tasa de respuesta viral sostenida (RVS). Con la introducción de los nuevos antivirales consiguen una RVS del 90%, independientemente del estado de fibrosis¹²⁷. Por tanto, el objetivo de la terapia antiviral en los pacientes con hepatitis por virus C es erradicar el RNA-VHC, confirmándose con la ausencia de RNA indetectable en sangre a las 12 semanas desde la finalización del tratamiento antiviral. La selección del tipo de antiviral a prescribir depende del genotipo y otros factores inherentes al paciente. Mientras que estos fármacos han demostrado ser excelentes en el tratamiento de la hepatitis C, nuevos resultados parecen relacionarlo con un incremento en la aparición de tumores “*de novo*”, especialmente de CHC en el nuevo injerto. Hay varios debates abiertos en cuanto al trasplante por virus C y CHC:

- Recidiva del CHC con el tratamiento antiviral por VHC: a pesar de no disponer hasta el momento de estudios con gran tamaño, los ya realizados revelan que el tratamiento con antivirales de acción directa (ADD) no aumenta la recidiva del CHC en el postrasplante ni aumenta la exclusión de la lista de espera de estos pacientes por progresión tumoral^{128,129}.
- Recidiva del VHC con donantes en DMCnc: en estudios comparativos con donantes en muerte encefálica (DME), el VHC recidivó antes en los pacientes que se trasplantaron con injerto procedente de DMC, aunque no se han observado diferencias en cuanto a morbilidad, supervivencia del injerto o del paciente. Entre los factores de riesgo para recidiva del VHC en este tipo de pacientes se enumera la infección por citomegalovirus (CMV) y el uso de esteroides para tratar el rechazo agudo. Estos

resultados indican que el tratamiento con antivirales de estos pacientes debería ser lo más precoz posible, sin tener que renunciar por ello a la donación con DMC^{130,131}.

1.2.2.3. Cirrosis enólica

Supone la segunda causa de trasplante en Europa y EE.UU. Muchos pacientes con una enfermedad hepática muy avanzada, que se abstienen completamente de la ingesta alcohólica, podrían recuperar en cierta medida la función hepática, no siendo necesario llegar al TH. Además, se ha observado una supervivencia ligeramente mayor en los pacientes trasplantados por cirrosis etílica que en aquellos por causas víricas¹³². Los rechazos agudos y crónicos no son muy comunes, y la causa de muerte incluso en los pacientes que siguen consumiendo alcohol después del trasplante son generalmente de origen cardiovascular o por aparición de tumores, no por fallo hepático. Por otro lado, algunos estudios¹³³ han mostrado que los pacientes que se trasplantan por cirrosis secundaria a VHC y por etilismo presentan supervivencias similares a los pacientes que se trasplantan solo con indicación de cirrosis VHC o cirrosis enólica.

1.2.2.4. Cirrosis autoinmune

Se trata de una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes, de carácter multisistémico, detectándose anticuerpos en el 70% de los casos, de curso progresivo en forma de hepatitis crónica activa y que desemboca en cirrosis con fallo hepático. El TH se reserva para los casos de hepatitis crónica grave y de hepatitis aguda refractaria a medidas conservadoras¹³⁴.

1.2.2.5. Cirrosis criptogénica

Se trata de aquellas cirrosis en las que no es posible identificar una etiología específica, lo cual sucede hasta en un 10% de los pacientes cirróticos.

1.2.2.6. Hepatocarcinoma

El estadio precoz de CHC es una indicación de TH y ofrece la posibilidad de resección oncológica completa así como del tratamiento de la cirrosis subyacente.

1.2.2.6.1 Hepatocarcinoma relacionado con el VHB

El VHB es la causa dominante de CHC en el mundo y su riesgo aumenta de forma directamente proporcional con la viremia¹³⁵. Los factores asociados son el género masculino, comorbilidades, edad y mutaciones genéticas del VHB como el polimorfismo. Para prevenir el CHC existe la vacunación para el VHB, recomendada en todos los recién nacidos e individuos en riesgo de contraer este virus. Asimismo, debería realizarse un cribado específico para hepatocarcinoma en pacientes con VHB(+). Según la AASLD, los pacientes que presentan mayor riesgo son los cirróticos, varones, asiáticos, mayores de 40 años, mujeres asiáticas mayores de 50 años, pacientes de raza negra, con antecedentes familiares de CHC y pacientes caucásicos con alta carga viral e inflamación activa desde hace varios años⁴.

1.2.2.6.2 Hepatocarcinoma relacionado con el VHC

El riesgo de tumor aumenta con la gravedad de la enfermedad crónica subyacente en el caso del VHC. También aumenta con el uso concomitante de alcohol y comorbilidades como la diabetes mellitus, el sobrepeso, la co-infección por el VHB o VIH.

1.2.3. Lesión por isquemia-reperfusión

A pesar de la importancia de este proceso fisiopatológico durante la extracción, transporte e implante de un injerto hepático, no se conocen muy bien las causas del daño por isquemia-reperfusión.

Se diferencian dos tipos de daño hepático atribuibles a la isquemia-reperfusión. La isquemia-reperfusión “caliente” que se inicia por el daño hepatocelular y se desarrolla “*in situ*” durante la cirugía o durante los episodios de shock o trauma pudiendo condicionar fallo hepático y la isquemia-reperfusión “fría” que se inicia tras el daño de los sinusoides endoteliales y la

disrupción de la microcirculación y se desarrolla durante la preservación “*ex-vivo*”. Aunque las dianas celulares son diferentes en ambos tipos, comparten un mecanismo común, el de la inflamación local activando al sistema inmune. La activación de las células de Kupffer y de los neutrófilos, la producción de citoquinas y la producción de radicales libres que aumentan la expresión de moléculas de adhesión e infiltración de linfocitos en la circulación sistémica son cascadas inmunológicas presentes en ambos tipos.

Se han descrito dos estadios de isquemia - reperfusión en el hígado: 1.- El daño isquémico consiste en un proceso localizado de desajuste metabólico con consumo de glucógeno, ausencia de oxígeno y depleción de ATP que resulta en la muerte de las células parenquimatosas; 2.- Se hace referencia al daño de reperfusión que es consecuencia de la respuesta inmune inflamatoria con liberación de citoquinas¹³⁶.

Las ceramidas son marcadores de inflamación, y se piensa que los niveles elevados producen inflamación y apoptosis, acumulándose en los tejidos durante el daño de isquemia-reperfusión. En experimentos “*in-vitro*”, niveles elevados de ceramidas C-16 inducen la apoptosis de los hepatocitos mediante la activación de TNF-alfa. Se ha observado que la longitud de la cadena de ceramidas influye en la respuesta inflamatoria, disminuyendo las cantidades elevadas de ceramidas con cadenas muy largas (C24), al contrario de lo que ocurre con las cadenas largas que aumentan dicho daño (C16-C22). Ello se ha estudiado en los diferentes tipos de injertos, aquellos procedentes de donante de muerte encefálica (DME) o de DMCc¹³⁷. En los donantes procedentes de DMC a diferencia de los DME, hay mayor cantidad de C18 inducida por la bilirrubina lo que promueve la apoptosis celular.

1.2.4. Donación en muerte circulatoria (DMC)

1.2.4.1. Definición de la DMC

El objetivo de la última conferencia sobre la donación en muerte circulatoria que tuvo lugar en París, en 2013¹³⁸, fue llegar a un acuerdo sobre la definición, ámbito legal y tipos de donación en parada circulatoria en base al consenso de Maastricht de 1995¹³⁹.

Los donantes en muerte circulatoria (DMC), como su propio nombre indica son aquellos en los que el criterio de muerte es el circulatorio y no el cerebral como sucede en el donante de muerte encefálica. Inicialmente, tras el consenso de Maastricht, de 1995, se empezó a usar el término de donante a corazón parado para referirse a un donante en asistolia. Las limitaciones de este término radican en su inadecuada interpretación teniendo en cuenta la definición de muerte en base a un solo órgano, por lo que la *American National Academy of Sciences* propuso una nomenclatura en base a la definición de muerte renombrándose los donantes a corazón parado como donantes después de muerte circulatoria.

En los últimos 20 años por su simplicidad y utilidad, la clasificación más usada ha sido la de Maastricht, de 1995, modificada posteriormente por la de Maastricht de 2011 (Tabla 5). En este trabajo la clasificación que se adoptará será esta última y usaremos la denominación de donación en muerte circulatoria (corresponde al antiguo término de donación en asistolia), adecuándolo a las últimas guías.

1.2.4.2. Clasificaciones de la donación en muerte circulatoria

1.2.4.2.1. Aspectos ético-legales

El diagnóstico de muerte a efectos de la donación se encuentra regulado en nuestro país por el real decreto (RD) 1723/2012. De acuerdo con esta legislación el fallecimiento de una persona puede diagnosticarse por medio de la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias (muerte por parada cardiorrespiratoria) o del cese irreversible de las funciones encefálicas (muerte encefálica). El anexo I del RD 1723/2012 exige que el

diagnóstico de muerte por criterios cardiorrespiratorios se fundamente en la constatación de forma inequívoca de ausencia de latido cardíaco demostrado por ausencia de pulso central o por trazado electrocardiográfico y de ausencia de respiración espontánea, ambas cosas durante un período no inferior a 5 minutos. Igualmente, especifica que la irreversibilidad de las funciones cardiorrespiratorias se deberá constatar tras el adecuado periodo de aplicación de las maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada.

Tabla 5. *Clasificación de Maastricht modificada para donantes después de muerte circulatoria.*
(ONT, Madrid 2011)

Donación en muerte circulatoria no controlada:

- | | |
|---------------------------------|--|
| I- Fallecido fuera del hospital | - Incluye víctimas de un accidente fuera del hospital, que por razones obvias no van a ser resucitadas. |
| II- Resucitación infructuosa | - Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian 2 subcategorías:

IIa. Extrahospitalaria:
La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.

IIb. Intrahospitalaria:
La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación. |

Donación en muerte circulatoria controlada:

- | | |
|--|---|
| III- A la espera del paro cardíaco | - Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y este con los familiares o representantes del enfermo. |
| IV- Paro cardíaco en muerte encefálica | - Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. |
-

Finalmente, el diagnóstico de muerte y su posterior certificación legal han de proceder a la extracción de órganos. Los profesionales encargados del diagnóstico y la certificación serán médicos con cualificación o especialización adecuadas para esta finalidad, distintos de aquellos médicos que hayan de intervenir en la extracción o el trasplante, y no sujetos a las instrucciones de éstos.

1.2.4.3. Análisis de las series publicadas hasta la fecha

Otero et al.¹⁴⁰, en 2004, son los primeros en publicar un análisis de la DMCnc. En su estudio se comparan 20 pacientes trasplantados con injertos procedentes de DMCnc con 20 procedentes de muerte encefálica, realizando un seguimiento de 2 años. El mantenimiento de los donantes tras la resucitación infructuosa se realizó de dos formas: soporte cardiopulmonar que incluía compresión abdomino-torácica continua o bypass cardiopulmonar en forma de bomba extracorpórea. En la serie se describió una tasa de supervivencia del injerto en el grupo de DMCnc de 55% a 5 años mientras que en el grupo de DME era de 73%, siendo la tasa de fallo primario de 25% en DMCnc versus 3% en DME. Asimismo, se observó una mayor supervivencia del injerto con la compresión abdomino-torácica que con el bypass (83% vs 43%). Además, se deduce que el tiempo de isquemia caliente es un factor importante y a tener en cuenta en este tipo de donación, al no poder superar los 130 minutos de duración, para que los resultados sean similares a la donación en muerte encefálica.

Siguiendo con los resultados cada vez más prometedores de la DMCnc, en 2007 Fondevila et al.¹⁴¹ aportaron su experiencia con 10 pacientes. La novedad en esta serie es el uso de la circulación extracorpórea normotérmica con membrana de oxigenación (NECMO) en todos los donantes. La indicación del trasplante fue la cirrosis por VHC y la enólica mostrando una supervivencia del injerto a 1 año del 50%; 1 injerto se perdió por fallo primario y otro por trombosis de arteria hepática, requiriendo ambos retrasplante.

En 2008, Suárez et al.¹⁴², intentaron dar una respuesta a la cada vez más emergente problemática biliar en forma de colangiopatía isquémica en ausencia de patología vascular del injerto, complicación que se observa a medio y largo plazo en el postrasplante. En su serie de 27 pacientes con injertos procedentes de DMCnc, la tasa de fallo primario fue del 18%, mientras que la de complicaciones biliares constituye el 41,7%, siendo la de tipo isquémico del 25%, atribuyéndolo a la lesión por isquemia-reperusión.

En la serie de Jiménez Galanes et al.¹⁴³ los resultados son similares y comparables a las series previas, destacando nuevamente la importancia de la NECMO en la preservación del injerto previo a su extracción.

El único estudio con DMCnc no español es el de Savier et al.¹⁴⁴, en Francia, mostrando la única serie publicada de pacientes con indicación de trasplante por CHC. Asimismo, los resultados son equiparables a las series previas, y no se describe un seguimiento a largo plazo para comprobar cómo afecta la donación a corazón parado en la recidiva tumoral. (Tabla 6)

Tabla 6. *Análisis de la diferentes series publicadas hasta la fecha en DMCnc*

Autor / centro	Año	n	SV injerto	FPI	TAH	Complicación biliar
Otero ¹⁴⁰ (La Coruña)	2004	20	Global: 53%	25%	-	30% vs 8%
Fondevila ¹⁴¹ (Barcelona)	2007	10	1 año: 50%	10%	-	10%
Suárez ¹⁴² (La Coruña)	2008	27	5 años: 49%	18%	3,6%	CI 25%
Jiménez G. ¹⁴³ (Madrid)	2009	20	1 año: 80%	10%	0%	CI 5%
Savier ¹⁴⁴ (Francia)	2015	13	1 año: 69%	23%	8%	CI 8%
Blasi ¹⁴⁵ (Barcelona)	2016	40	1 año: 70%	8%	-	CI 7%

SV: supervivencia, FPI: fallo primario injerto, TAH: trombosis de arteria hepática, CI: colangiopatía isquémica

1.2.4.4. Características de los injertos procedentes de DMC

A diferencia de los injertos procedentes de donación por muerte encefálica, en donde la circulación sanguínea y la perfusión de los órganos no se ve interrumpida, los órganos procedentes de DMC están condicionados por la ausencia de flujo sanguíneo antes de que la preservación fría pueda ser aplicada. Por tanto, la disminución de la calidad y función de estos hígados es atribuida a un mayor tiempo de isquemia caliente.

1.2.4.4.1. Complicaciones específicas

1.2.4.4.1.1. Fallo primario

Se caracteriza por una mala función del injerto desde las primeras horas tras el trasplante. No existe una definición absoluta pero se suele diagnosticar cuando existe una hipertransaminasemia mayor de 1000 U/l y una prolongación del tiempo de protrombina mayor de 20 segundos. Su etiopatogenia se relaciona con la lesión de isquemia-reperfusión. La sospecha clínica se establece durante las primeras horas tras el trasplante debido a la presencia de inestabilidad hemodinámica, acidosis metabólica, coagulopatía grave, hipertransaminasemia y encefalopatía.

Se ha observado que la tasa de fallo primario del injerto aumenta con la donación en muerte circulatoria. La etiología del mismo no está aclarada a día de hoy pero sí se pueden identificar factores de riesgo que predispongan al mismo¹⁴⁶.

- Factores dependientes del donante: edad, tiempo de isquemia caliente, IMC, grado de macroesteatosis.
- Factores dependientes del receptor: edad, MELD, retrasplante.

1.2.4.4.1.2. Colangiopatía isquémica

Las complicaciones biliares después del trasplante hepático empleando injertos de DMC tienen una incidencia de hasta un 40%¹⁴². Los factores que predisponen a ello son la trombosis de la arteria hepática, rechazo, lesión de isquemia-reperfusión y la técnica

quirúrgica. Estas complicaciones se han visto aumentadas con el uso de injertos de DMC, destacando especialmente las estenosis de tipo no anastomóticas. (Figura 10)

Las estenosis no anastomóticas difusas (ENA), definidas como cualquier estenosis, dilatación o irregularidad tanto intra como extrahepática, en ausencia de trombosis de la arteria hepática (descartada por eco-doppler o por angiografía), se denominan colangiopatía isquémica. Presentan una incidencia variable en la literatura, entre un 5-30% y fueron inicialmente descritas por Sánchez Urdazapal et al¹⁴⁷ y por Li et al¹⁴⁸. Se desconoce todavía la etiopatogenia exacta de este proceso aunque se intenta explicar por el daño microangiopático (isquemia-reperusión, injertos procedentes de DMC, uso de dopamina, esteatosis macrovacuolar) o secundario a causas inmunológicas (rechazo o infección por CMV, incompatibilidad ABO, mutación CCR5 *delta* 32, enfermedades autoinmunes)^{149,150}.

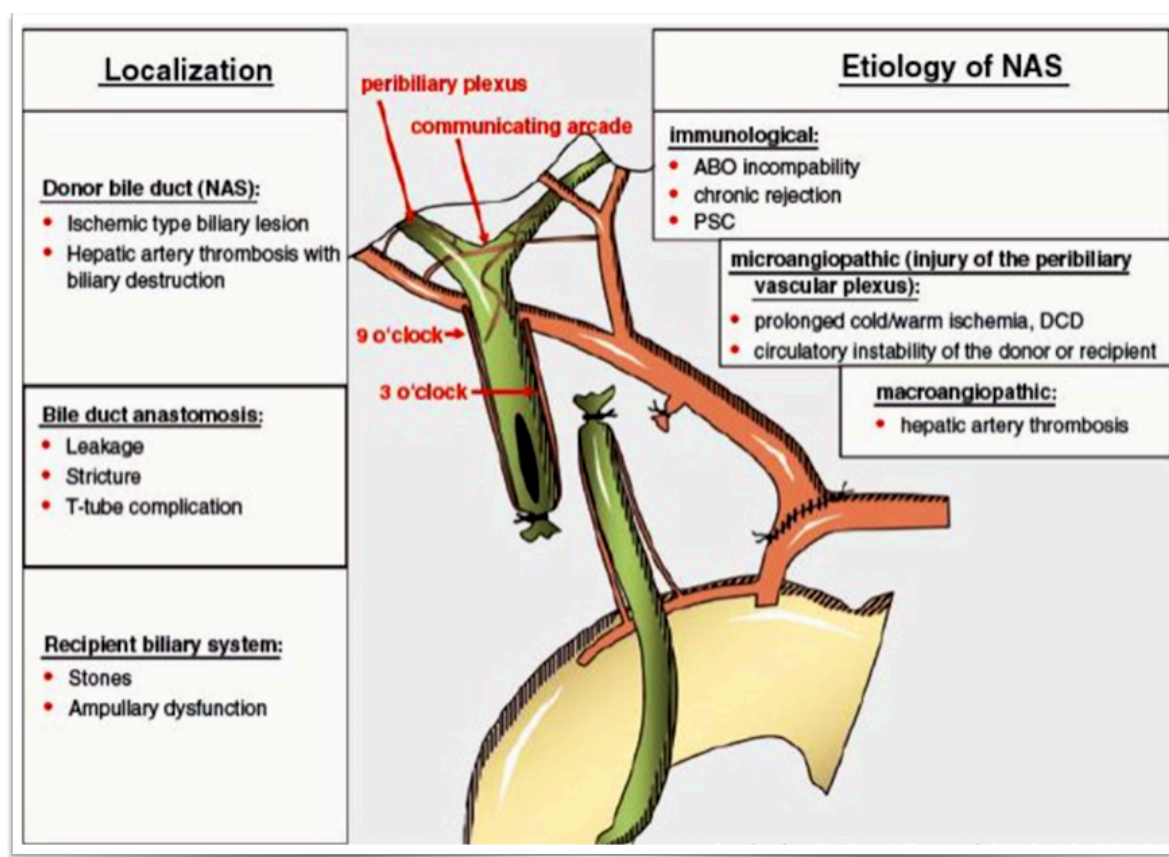


Figura 10. Etiología y localización de las ENA (tomado de Seehofer D et al. *Am J Transpl* 2013; 13:253-265)

Otra de las teorías propuestas es la técnica quirúrgica en la extracción, ya que la disección excesiva del hilio hepático produce daño en las glándulas peribiliares y del plexo vascular¹⁵¹.

A diferencia de los injertos procedentes de DME, los de DMC, presentan un mayor tiempo de isquemia caliente en el donante durante el período que comprende desde la asistolia hasta la preservación en frío. Se asume que el tiempo de isquemia caliente en el donante de DMCc (desde la asistolia hasta el clampaje) es un factor de riesgo para la aparición de CI, por tanto ese tiempo no debe superar los 20-30 minutos. Además, las sales biliares hidrofóbicas producen daño celular mediante activación del sistema inmune, tanto del plexo vascular como de las glándulas peribiliares, induciendo la formación de estenosis¹⁵².

Desde el punto de vista anatómico las ENA se pueden dividir en cuatro categorías según la zona del árbol biliar afecta. (Figura 11)

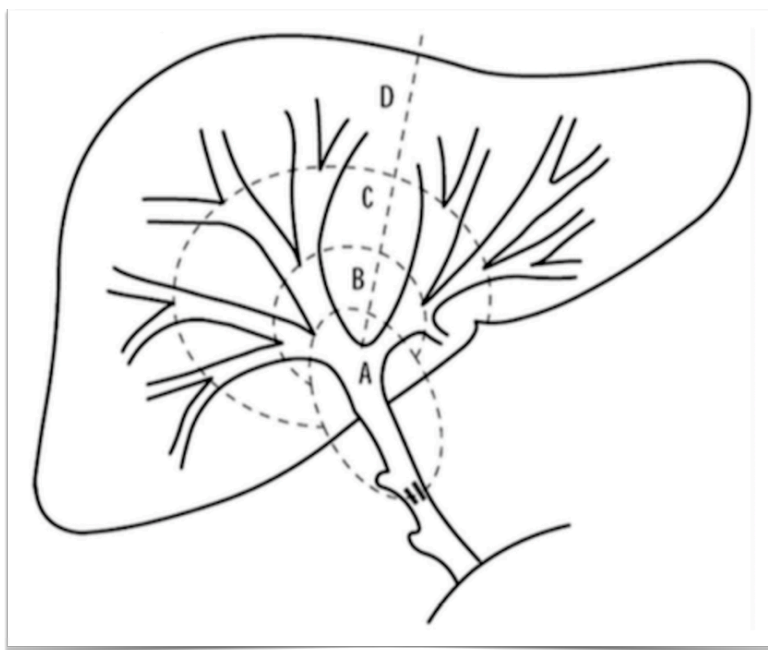


Figura 11. Clasificación de las estenosis biliares según Buis. (A: vía biliar extrahepática incluyendo la bifurcación hiliar; B: incluye los conductos biliares entre la primera y segunda división de las ramas; C: incluye los conductos biliares entre la segunda y tercera división y D: conductos biliares entre la periferia)

El tiempo hasta la aparición de la ENA influye en su localización. De esta forma, según estudios previos, las lesiones precoces (< 1 año) se localizan en la zona A, mientras que las tardías (> 1 año) se identifican de forma más frecuente en la periferia del hígado. No se han encontrado diferencias en cuanto a la gravedad según el tiempo de aparición¹⁵³.

Según la zona afecta se decidirá el tipo de tratamiento. En el caso de las ENA asintomáticas lo habitual es realizar seguimiento, mientras que las que cursan con disfunción hepática y colangitis se realizará uno u otro tratamiento según la zona. Las localizadas en la zona A pueden tratarse mediante CPRE, hepático-yeyunostomía o resección hepática. Las tipo B - C y D con CTPH (dilatación y colocación de drenaje externo-interno). Hasta un 50% de todas ellas pueden requerir un trasplante.

1.2.4.5. Mejoras técnicas en la donación

1.2.4.5.1. Máquinas de perfusión

Las máquinas de perfusión permiten aportar al hígado oxígeno y nutrientes, reiniciando y manteniendo sus funciones metabólicas después de la isquemia caliente y el almacenamiento en frío¹⁵⁴. Hasta la fecha no existe ninguna técnica estandarizada y globalizada en el uso de las máquinas de perfusión, en parte debido a la variabilidad de sistemas, técnicas y costos.

La configuración de las máquinas de perfusión depende de tres parámetros: el momento de su aplicación, la duración y la temperatura. La máquina puede iniciarse en diferentes puntos de las etapas de extracción, transporte y trasplante. El uso más temprano que se le puede dar en la cadena de eventos es con la perfusión normotérmica *in situ* en el donante, inmediatamente después de la parada circulatoria. Como ventaja presenta el restablecimiento precoz de los niveles de ATP celulares que se deplecionan durante el periodo de isquemia caliente. Esta forma de perfusión es la que se ha empleado en el Hospital Clínico de Barcelona, con una tasa de complicaciones biliares del 17%¹⁵⁵.

Las máquinas de perfusión *ex-situ* pueden usarse antes de la preservación en frío, o del implante o durante el tiempo de preservación.

Según la temperatura usada en las máquinas estas pueden clasificarse en hipotérmicas, normotérmicas o subnormotérmicas (figura 12).

Dentro de estas máquinas destaca la de perfusión hipotérmica, siendo una opción interesante para evitar más isquemia caliente y minimizar los requerimientos metabólicos mientras se perfunde el oxígeno y metabolitos al hígado¹⁵⁶. Entre los detractores de las máquinas hipotérmicas están los que abogan por el uso de las máquinas normotérmicas, al simular un entorno más fisiológico con perfusión de nutrientes tanto por vena porta como por arteria hepática, permitiendo examinar a la vez el injerto al medir su producción de bilis y el aclaramiento de lactato.

Los estudios más relevantes a la hora de evaluar el uso de las máquinas hipotérmicas son:

- *Estudio HOPE* de Dutkowski et al.¹⁵⁷ Se usa en 8 injertos procedentes de donación en parada circulatoria y lo comparan con 8 injertos de muerte encefálica observando que la tasa de complicaciones biliares es similar en ambos grupos.
- *Estudio DHOPE* de Van Rijn et al.¹⁵⁸ Compararon 2 grupos de injertos procedentes de parada circulatoria, en uno de ellos se usa la máquina de perfusión hipotérmica dual DHOPE después de la preservación en frío (con hielo) (perfusión a través de arteria hepática y vena porta), mientras que en el otro grupo no se usa, realizándose biopsias hepáticas para cuantificar el daño. En el estudio se observó que el uso de DHOPE reduce el daño por isquemia reperfusión de la vía biliar.

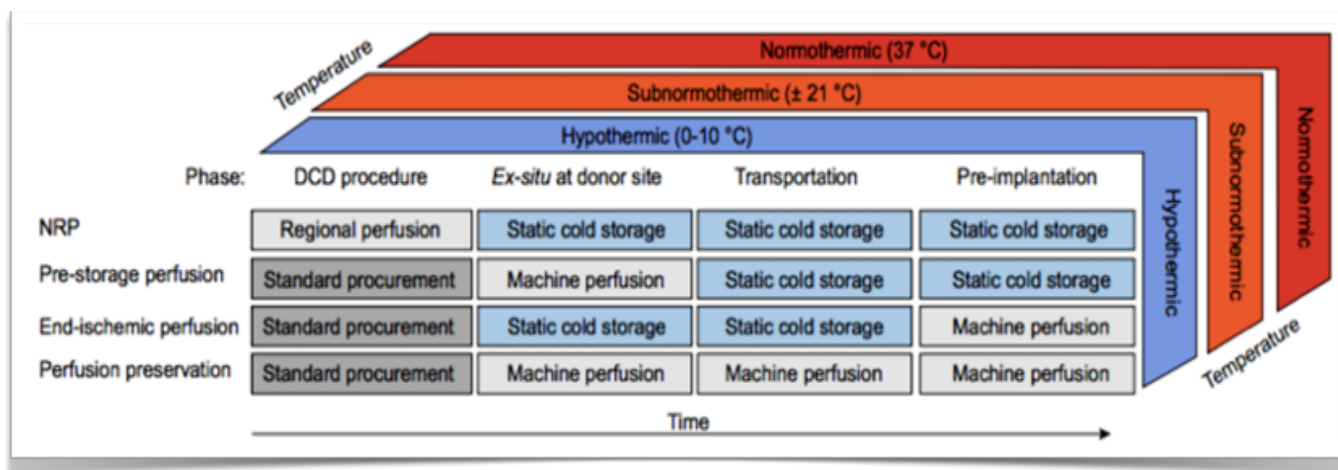


Figura 12. Máquinas de perfusión (tomado de Weeder P et al. *Journ Hepatol.* 2015;1:265-275)

Dentro de lo más novedoso en este campo están las máquinas de preservación subnormotérmica¹⁵⁶, siendo su objetivo mejorar aún más la situación del daño por reperusión.

1.3. EXPERIENCIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO POR CHC EN DMCnc

Hasta la fecha no se dispone de ningún estudio comparativo o descriptivo en relación con la utilización de injertos hepáticos de DMCnc en pacientes con hepatocarcinoma. Sin embargo, sí han empezado a publicarse los primeros resultados con los DMCc¹²⁴.

Entre 2001 a 2011, en el Reino Unido, el 9% de los hígados procedentes de donantes en parada circulatoria tipo III, se han asignados a pacientes con CHC, mientras que en el caso de los DME, el 9%. No obstante, aún no se dispone de ningún estudio que compare los resultados entre pacientes que cumplen Milán o no, y si se trasplantan con hígados procedentes de DMC. Por otro lado, se presume que la donación procedente de DMC aumentará a 1.000 injertos por año debido a la insuficiencia de la donación con donantes DME. Según estudios de metaanálisis, de la UNOS y de EE.UU., el TH con injerto de DMC

se asocia a resultados inferiores con respecto a la utilización de donantes DME, además de mayor incidencia de colangiopatía isquémica¹⁵⁹.

Lo habitual es que los pacientes con CHC tengan una enfermedad compensada y clínicamente estable con puntuaciones MELD bajas, convirtiéndose de esta forma en candidatos ideales para tolerar la donación DMC. Sin embargo, una de las preocupaciones con este tipo de pacientes, al igual que en el caso de los injertos procedentes de donantes vivos, es que la DMC favorezca la aparición de CHC¹⁶⁰. Asimismo, algunos estudios han demostrado que la isquemia-reperfusión caliente puede exacerbar el crecimiento tumoral y las metástasis activando las células de adhesión, invasión y angiogénesis^{161,162}.

Orci et al.¹⁶³ han observado una asociación significativa entre el tiempo de isquemia caliente de donantes en DMC y la recidiva del CHC en el receptor ($p = 0,025$). Sin embargo, no se ha observado ninguna relación con el tiempo de isquemia fría¹⁶⁴.

No hay ningún estudio concluyente que hable sobre la recidiva tumoral en pacientes con CHC que reciben un hígado procedente de donantes DMC. Además, el riesgo de ser excluido de la lista de espera por progresión tumoral es mayor que el potencial riesgo de resultados desfavorables tras el trasplante por lo que el injerto procedente de DMC puede ser una opción en el trasplante de pacientes con CHC¹⁶⁵.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma hepatocelular es la neoplasia primaria del hígado más frecuente, objetivándose una incidencia creciente, con 5-15 casos nuevos por cada 100000 habitantes en EE.UU y Europa¹⁶⁵. Los tumores diagnosticados en estadios precoces van a poder beneficiarse de tratamientos radicales con intención curativa. Estos tratamientos abarcan desde las terapias ablativas percutáneas hasta el trasplante hepático, siendo este último la alternativa más eficaz tanto en términos de supervivencia como de recidiva. Ello es posible gracias a la aplicación de criterios restrictivos para elegir tanto al paciente (receptor) como al donante ideal candidato a trasplante hepático. Asimismo, con el aumento de la incidencia del CHC y la ampliación de criterios de selección estamos ante un problema de escasez de órganos lo que conlleva a un aumento de la mortalidad en LETH y de progresión de la enfermedad. Una de las alternativas para aumentar la oferta frente a la demanda ha sido el uso de los donantes marginales, como por ejemplo los donantes en DMCnc. A diferencia de la amplia experiencia con injertos de DME, en el caso de los DMCnc se conoce poco sobre su impacto en la supervivencia del paciente y la recidiva del tumor. La escasa experiencia con los injertos DMCnc ha demostrado mayores complicaciones postrasplante en forma de fallo primario del injerto o colangiopatía isquémica; sin embargo, realizando una adecuada selección del donante y del receptor, estas complicaciones pueden minimizarse, obteniendo de esta forma un aumento en la oferta de donantes. Asignar a un receptor con hepatocarcinoma un injerto de DMCnc puede presentar a largo plazo resultados similares a los conseguidos con un injerto de DME, a expensas de reducir el tiempo en lista de espera y solucionar el problema emergente de escasez de donantes.

2.2. HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis de trabajo es que no existen diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del paciente trasplantado por carcinoma hepatocelular (CHC) cuando se utilizan injertos hepáticos procedentes de donantes por muerte circulatoria no controlada extrahospitalario (DMCnc) frente a la utilización de injertos procedentes de donantes por muerte encefálica (DME); mientras que debe haber una peor supervivencia del injerto hepático cuando se utilizan injertos procedentes de donantes en muerte circulatoria no controlada.

En base a lo referido anteriormente, nos planteamos realizar un estudio comparativo, retrospectivo, longitudinal, uni y multivariante entre 2 grupos de pacientes trasplantados por CHC:

Grupo (A): pacientes con un trasplante hepático por hepatocarcinoma que recibieron un injerto procedente de donación en muerte encefálica (n = 103).

Grupo (B): pacientes con un trasplante hepático por hepatocarcinoma que recibieron un injerto procedente de donación de muerte circulatoria no controlada extrahospitalaria (n = 41).

Se realizará un estudio comparativo (uni y multivariable) de todas las características preoperatorias de los donantes, además de las características pre, intra y posoperatorias de los receptores y de la morbilidad, mortalidad y supervivencia del injerto y del paciente, entre el grupo A y el grupo B, analizando los factores de riesgo que influyen en la supervivencia del injerto y del paciente y los factores que influyen en la recidiva del CHC en el injerto hepático.

2.3. OBJETIVOS

1. Realizar un análisis comparativo entre las variables del grupo A (DME) y el grupo B (DMCnc-IIa).
2. Comparar las variables posoperatorias y las complicaciones quirúrgicas del grupo A versus el grupo B e identificar si estas influyen en la supervivencia del injerto.
3. Identificar y analizar los factores de riesgo que puedan influir en la supervivencia del paciente y del injerto hepático en los trasplantados hepáticos por CHC y su implicación en la práctica clínica.
4. Determinar si el tipo de donación (DME vs DMCnc-IIa) influye en la supervivencia del receptor y del injerto hepático en los pacientes trasplantados por CHC.
5. Valorar si el tipo de donación (DMCnc) influye en la recidiva del carcinoma hepatocelular en los pacientes trasplantados.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO

3.1.1. Diseño del estudio

Se ha diseñado un estudio longitudinal retrospectivo de casos y controles compuesto por pacientes trasplantados de hígado por carcinoma hepatocelular (CHC) en los que se utilizó un injerto procedente de DME (Grupo A) y aquellos en los que se utilizó un injerto procedente de DMCnc extrahospitalario (Grupo B) durante el mismo periodo de tiempo (2006-2016).

3.1.2. Lugar del estudio

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid - España.

3.1.3. Periodo de estudio

El periodo de estudio comprende desde Diciembre de 2006 a Diciembre de 2016. Asimismo, la recogida de datos del seguimiento de los pacientes finalizó en Junio de 2018.

3.1.4. Población de estudio

La población de estudio comprende todos los TH realizados entre abril de 1986 y diciembre de 2016, compuesta por 1974 trasplantes. Asimismo, la selección de la muestra de estudio se realizó durante el periodo comprendido entre diciembre de 2006 (primer caso de TH con injerto de DMCnc) hasta diciembre de 2016. Por tanto, en dicho periodo se realizó un total de 760 trasplantes.

Los pacientes fueron seguidos desde el primer día del trasplante hasta que ocurrió alguno de los tres eventos siguientes:

1. Fecha de cierre del estudio.
2. Fallecimiento del paciente.
3. Pérdida de seguimiento.

3.1.4.1. Criterios de inclusión:

- *Grupo A:*
 1. TH realizado entre diciembre de 2006 y diciembre de 2016.
 2. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de carcinoma hepatocelular en la pieza definitiva de hepatectomía.
 3. Pacientes con un TH realizado con un injerto procedente de DME.
- *Grupo B:*
 1. TH realizado entre diciembre de 2006 y diciembre de 2016.
 2. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de carcinoma hepatocelular en la pieza definitiva de hepatectomía.
 3. Pacientes con un TH realizado con un injerto procedente de DMCnc extrahospitalario (IIa).

3.1.4.2. Criterios de exclusión:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Retrasplante hepático.
3. TH en pacientes con VIH.
4. Trasplantes combinados.
5. Trasplantes dominó.
6. Donantes mayores de 70 años.
7. TH por insuficiencia hepática aguda.
8. TH con injerto procedente de donante vivo.
9. TH con injerto procedente de bipartición (Split).

3.1.5. Muestra y grupos de estudio

Después de aplicar los criterios de exclusión y de inclusión, la muestra final del estudio constó de 144 pacientes trasplantados por CHC en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

El último trasplante de la serie se realizó el 10 de noviembre de 2016 y el seguimiento se cerró el 30 de junio de 2018. Por tanto, todos los trasplantes tuvieron un seguimiento mínimo de 18 meses, a excepción de las pérdidas ocurridas antes de esta fecha.

La muestra formada por 144 pacientes trasplantados por CHC se dividió de la siguiente forma (figura 13):

1. Grupo A (n = 103): trasplantados con injertos procedentes de donante en muerte encefálica.
2. Grupo B (n = 41): trasplantados con injertos procedentes de donante en muerte circulatoria no controlada extrahospitalario (IIa).

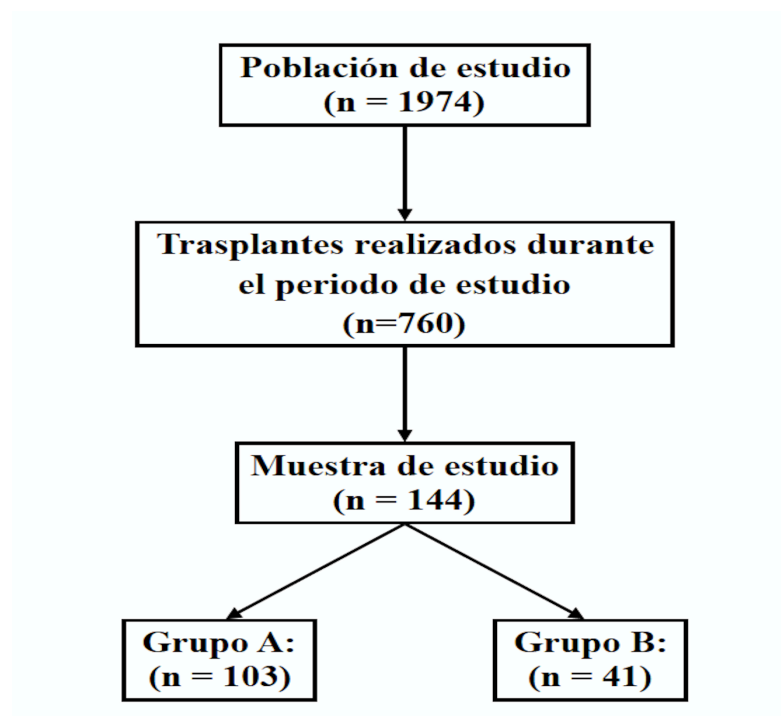


Figura 13. Diagrama de flujo del estudio

3.2. METODOLOGÍA EN EL MANEJO DEL DONANTE

La selección de los donantes ha sido realizada según el protocolo de Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, de acuerdo con los criterios de donación en muerte circulatoria que se expone en el Real Decreto 1723/2012.

3.2.1. Criterios de los potenciales donantes de hígado en la DMCnc

1. Edad: 18 - 55 años.
2. Parada cardiorrespiratoria (PCR): presenciada, < 15 minutos hasta la instauración de maniobras de RCP (reanimación cardiopulmonar). Se excluyeron los casos de muerte violenta o con indicios de criminalidad.
3. RCP: duración total < 150 minutos hasta la instauración de la recirculación abdominal.
4. Traslado al hospital: siempre con intubación orotraqueal y RCP continuada, manual o mecánica. Además, el uso de cardiocompresores mecánicos externos (LUCAS®, del inglés Lund University Cardiac Assist System) ha sido imprescindible para su aceptación (figura 14).



Figura 14. *Traslado al hospital de una potencial DMCnc*

3.2.2. Contraindicaciones para la donación de órganos

1. Aspecto externo con indicios de adicción a drogas por vía parenteral.
2. Presencia de hemorragia activa por lesiones en tórax o abdomen.
3. Antecedentes de infecciones sistémicas o enfermedades neoplásicas que contraindiquen la donación.
4. Intoxicación (variable según tipo).

3.2.3. Maniobras de preservación del donante en muerte circulatoria

La recirculación normotérmica o perfusión regional normotérmica (PRN) es la técnica de elección en la preservación de los órganos abdominales (figura 15).

Para la instauración de las maniobras de preservación realizadas en el Hospital 12 de Octubre se requiere: 1 cirujano, 1 perfusionista, 2 enfermeros y 1 auxiliar de enfermería.

El proceso de la canulación se inicia con una incisión inguino-femoral derecha amplia. Asimismo, se identifica y disecciona la vena y la arteria femoral para su posterior canulación. Además, se procede a la misma incisión en la región inguino-femoral contralateral para la colocación de una cánula arterial tipo Fogarty con el fin de ocluir la arteria aorta supracelíaca, siendo comprobada con una radiografía de tórax portátil. De este modo, se consigue mejorar el flujo sanguíneo de los órganos abdominales, especialmente el hígado y los riñones, evitando también la reinstauración de la circulación cardíaca y cerebral.



Figura 15. Máquina usada durante la perfusión regional normotérmica

No obstante, la imposibilidad de la realización de la PRN debido a una falta de retorno venoso al circuito constituyó la principal contraindicación para la donación en DMCnc.

Por otro lado, el perfusionista es el responsable de la instauración del circuito extracorpóreo tras la canulación realizada por el cirujano. Asimismo, a cargo del perfusionista está el cebado de la bomba de recirculación extracorpórea.

La composición de la misma debe ser:

1. 800 cc de Plasmalyte.
2. 800 cc de coloides.
3. NaHCO_3 al 1M. 1 mEq/l.
4. Manitol 20%: 250 cc.
5. Heparina Sódica 1%: 50 mg. Con un flujo de 2,2 – 2,4 l/min/m² y una temperatura de 35 - 36 °C.
6. Se realizará simultáneamente hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC).

3.2.4. Evaluación del donante durante la perfusión regional normotérmica

Las características de la PRN que van a condicionar la aceptación del injerto hepático para trasplante son:

1. Temperatura del circuito: 37 °C.
2. pH: 7,35 - 7,45.
3. PaO₂: 100 - 150 mmHg.
4. Hematocrito superior al 20%.
5. GOT, GPT iniciales: < 3 veces el límite superior de la normalidad.
6. GOT, GPT finales: < 4 veces el límite superior de la normalidad.
7. Flujo de bomba de recirculación: > 1,7 l/min con Fogarty en la aorta supracelíaca.
8. Heparinización: 1,5 mg/kg cada 90 minutos.
9. Duración recomendable: inferior a 4 horas.

El tiempo máximo de isquemia caliente aceptado es de 150 minutos.

3.2.5. Técnica de extracción de órganos

En nuestro servicio se ha empleado la técnica de extracción rápida para minimizar las maniobras de disección previa a la perfusión. Se realiza una laparotomía media xifopubiana, con esternotomía media en caso de extracción pulmonar, ampliada con una laparotomía

transversa bilateral supraumbilical. Se realiza una exploración exhaustiva de toda la cavidad abdominal, buscando causas que puedan ser consideradas como contraindicaciones de la donación (por ejemplo, neoplasias). Al tratarse de una técnica rápida y estar ya canuladas tanto arteria como vena, se inicia el proceso con la valoración del hilio hepático, identificando la vía biliar. Es especialmente relevante que tanto la vesícula biliar como el colédoco tengan un aspecto no isquémico antes y después de la perfusión fría. Asimismo, se secciona la vía biliar en proximidad al duodeno, y se lava la misma de forma anterógrada aproximadamente con 200 cc de suero salino fisiológico. A continuación se realiza la ligadura de la arteria gastroduodenal en el borde suprapancreático, lo más alejada posible de su origen en la arteria hepática común. Después se realiza la sección de los vasos esplénicos y los vasos gástricos izquierdos. Posteriormente, se secciona el páncreas exponiendo de esta forma la confluencia espleno-porto-mesentérica. Asimismo, para realizar la perfusión con la solución de preservación, se disecciona y canula el eje espleno-portal. La perfusión arterial se realiza por la cánula femoral previamente colocada. No es necesario realizar el clampaje de la aorta supracelíaca, al tener un balón colocado previamente. Además, el drenaje venoso se obtiene a través de la vena femoral previamente canulada.

El último paso consiste en la movilización del hígado, seccionando los ligamentos triangulares, el diafragma, la cava a nivel suprarrenal y suprahepático y la aorta a nivel supracelíaco y por debajo de la arteria mesentérica superior.

El aspecto macroscópico intraoperatorio es esencial para dar la validez del órgano, requiriendo por tanto una experiencia previa del cirujano en la valoración de este tipo de donantes. Así, todos los cirujanos pertenecientes al equipo de trasplante hepático del Hospital 12 de Octubre contaban con una experiencia mínima de 5 años realizando este tipo de actividad. Por otro lado, los factores que influyen en la validez del órgano son: la coloración, la ausencia de marcada esteatosis, signos de congestión o áreas parcheadas mal perfundidas,

al igual que el aspecto de la vía biliar y del resto de vísceras abdominales. En algunas ocasiones se realizó una biopsia hepática para valorar el grado de esteatosis o para descartar cualquier otra alteración estructural.

Para la perfusión fría se utilizó la solución de Celsior, añadiéndose a cada litro de volumen, 20.000 unidades de heparina sódica (volumen aproximado 2 litros). Para la perfusión portal se utilizó la misma solución con la misma concentración de heparina.

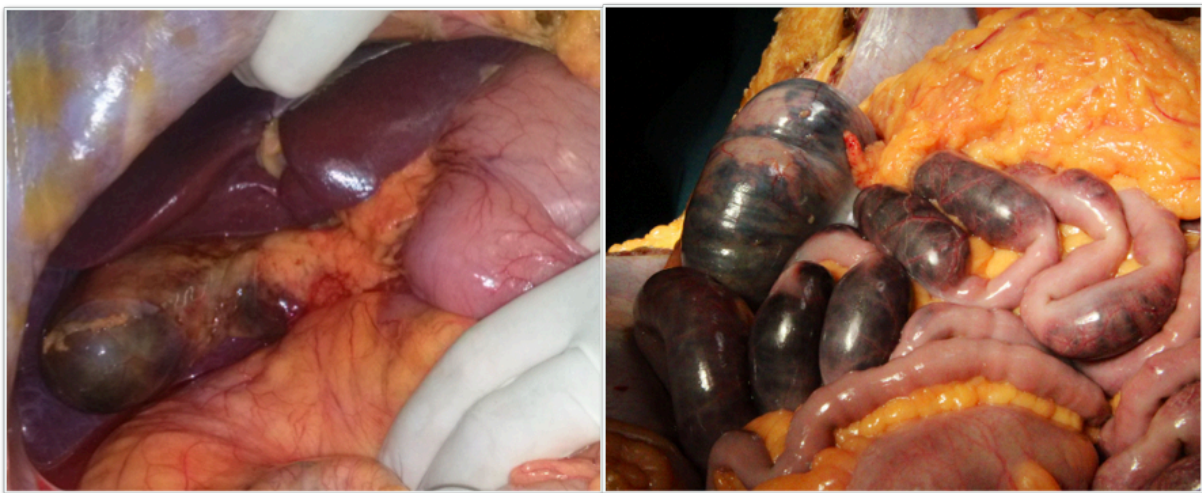


Figura 16. *Aspecto isquémico de la vesícula biliar y del intestino delgado que contraindican la donación*

3.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON EL DONANTE

3.3.1. Características del donante

3.3.1.1. Edad, sexo, peso y talla del donante

Los límites de edad aceptados en la DMCnc han sido entre los 18 - 55 años, mientras que para la DME no ha habido un límite superior. Por otro lado, no se ha establecido ninguna distinción para la aceptación del injerto en función del sexo del donante. El peso y la talla no se consideraron “*per se*” criterios de exclusión, contabilizándose en kg y cm, respectivamente. No obstante, se tuvo en cuenta el IMC, ya que los injertos procedentes de donantes con obesidad presentan una peor evolución.

La clasificación en base al valor del IMC se realizó en función de la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

1. Peso normal (IMC 18 - 24,9 kg/m²).
2. Sobrepeso (IMC 25 - 29,9 kg/m²).
3. Obesidad (IMC > 30 kg/m²).

3.3.1.2. Causas de muerte del donante

Las causas de muerte de los donantes (DME) se clasificaron en:

1. Traumatismo cráneo-encefálico.
2. Hemorragia cerebral.
3. Accidente cerebrovascular-isquémico.

Por otro lado, dentro de las causas de PCR en el DMCnc se clasificaron en:

1. Infarto agudo de miocardio (IAM).
2. Muerte súbita.
3. Traumatismo cráneo-encefálico.
4. PCR por otras causas.

3.3.1.3. Estancia en UCI

Se definió como el tiempo del donante en UCI, desde el evento que provocó su ingreso hasta el momento de la extracción de los órganos y fue contabilizada en horas.

3.3.1.4. Función hemostática, hepática y renal

Para ambos grupos se recogieron los valores de los siguientes parámetros:

1. Actividad de protrombina, como medida directa del estudio coagulativo del donante.
Se considera normal cuando los valores están entre el 70% y el 100%, aunque no se ha tenido en cuenta este parámetro para la aceptación del donante.
2. Sodio, potasio, pH del donante: la alteración de estos parámetros analíticos no se han usado como criterios de exclusión.

3. Perfil hepático: GOT, GPT, GGT, FA y bilirrubina total.

3.3.1.5. Calidad del injerto extraído

En todos los casos de injertos procedentes de DMCnc se realizó una biopsia preimplante del injerto para estudio histopatológico. En el caso de DME ésta sólo se realizó en función de otras características del donante y/o del aspecto macroscópico del injerto según la experiencia del cirujano encargado de realizar la extracción en cada momento.

En todos los casos se realizó una biopsia de tiempo cero tras la reperusión del injerto hepático en el receptor para analizar las posibles lesiones de preservación.

La esteatosis se clasificó según el examen histológico en 2 grupos: microesteatosis y macroesteatosis. El grado de macroesteatosis se clasificó en: leve (< 30%), moderada (30 - 60%) y grave (> 60%).

Las lesiones de preservación se clasificaron según la presencia de neutrófilos en las interfases portal y pericentral, el número de necrosis monocelulares diseminadas y la existencia de necrosis hemorrágica pericentral en:

1. Lesión grado 0 o cambios mínimos.
2. Lesión grado I o leve.
3. Lesión grado II o moderada.
4. Lesión grado III o grave.

3.3.1.6. Serología viral

En todos los donantes se determinó la serología para el VIH, VHC, VHB, CMV, VEB, VHS, VVZ y sífilis. La presencia de una infección por VIH se consideró como criterio de exclusión.

3.3.1.7. Transfusión de hemoderivados

Se registró la necesidad y el volumen de transfusión de hemoderivados como el concentrado de hematíes, plasma y plaquetas para el mantenimiento de los donantes antes de la extracción de los órganos.

3.4. METODOLOGÍA EN EL MANEJO DEL RECEPTOR

3.4.1. Selección del receptor

La selección de los candidatos fue realizada por los miembros del Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre en colaboración estrecha con los miembros del Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Otros servicios del hospital, fundamentalmente los Servicios de Cardiología, Inmunología, Radiología, Infecciosas y Oncología, han sido consultados dependiendo de las características individuales de cada paciente.

Una vez evaluado y aceptado el paciente por el equipo de trasplante hepático, inmediatamente fue evaluado por el Servicio de Anestesia y Reanimación e incluido finalmente en lista de espera (LETH) con la colaboración de la coordinación de trasplante del hospital.

Por otro lado, la elección del paciente se realizó como cualquier otro receptor de la lista de espera.

Las principales indicaciones de trasplante en nuestro grupo fueron la cirrosis alcohólica, la cirrosis por VHC y el hepatocarcinoma, objetivo de nuestro estudio.

La selección de los receptores se realizó preferiblemente en función de:

1. MELD < 20.
2. Grupo sanguíneo: O y A (se excluyeron los grupos B y AB por dificultad para retrasplante).
3. Retrasplante, considerado como una contraindicación relativa.
4. Presencia de cirugías supramesocólicas previas, que podrían prolongar el tiempo de isquemia fría del injerto.

Los receptores firmaron un consentimiento informado obligatorio y específico de donación en asistolia, tras ser debidamente informados de los riesgos y las complicaciones. No obstante, este consentimiento fue previamente validado por la Unidad de Calidad del Hospital.

Por otro lado, el estudio preoperatorio de cada candidato se realizó según el protocolo del Hospital 12 de Octubre, que es igual para los receptores candidatos a injerto procedente de DME. (Tabla 7)

3.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON EL RECEPTOR

A continuación se definen las variables recogidas para el estudio relacionadas con el receptor. Algunas de estas variables no fueron finalmente utilizadas en el cálculo estadístico aunque sirvieron como referencia para facilitar la ampliación de la información sobre los pacientes o bien para la creación de otra variable.

Tabla 7. *Protocolo de evaluación preoperatoria del Hospital 12 de Octubre*

1. Historia clínica.
 2. Exploración física general: valoración del estado nutricional.
 3. Exploración oftalmológica cuando procede.
 4. Exploración neurológica.
 5. Exploración cardiológica. ECG, prueba de esfuerzo y coronariografía en caso de sospecha de cardiopatía isquémica.
 6. Exploración respiratoria: gasometría, espirometría, radiografía de tórax.
 7. Exploración urológica cuando procede.
 8. Exploración digestiva: colonoscopia y gastroscopia en pacientes mayores de 55 años.
 9. Ecografía doppler abdominal.
 10. TAC abdominal.
 11. Exploración dental: Ortopantomografía.
 12. Otras exploraciones: Densitometría ósea.
 13. Evaluación psiquiátrica: si procede.
 14. Pruebas de laboratorio y mantoux.
 15. Hemocultivo, urocultivo, coprocultivo y frotis faríngeo.
 16. Serología: hepatitis B y C, VIH, VEB, VHS, VVZ, CMV y sífilis.
 17. Estudios de histocompatibilidad: Grupo ABO, Rh, tipaje HLA, anticuerpos citotóxicos anti-HLA.
 18. Valoración del riesgo anestésico.
-

3.5.1. Características del receptor

3.5.1.1. Edad y sexo del receptor

3.5.1.2. Indicación del trasplante hepático además del CHC

Además del CHC como indicación de trasplante, algunos receptores también presentaron coinfecciones como VHC, VHB o cirrosis de tipo enólico. Se excluyeron los pacientes con infección por VIH.

3.5.1.3. Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh

Se reflejó el grado de disfunción hepática a partir de parámetros clínicos y de laboratorio, a los que se les asigna una puntuación numérica.

Tabla 8. *Parámetros de Child-Pugh¹⁶⁶*

	1	2	3
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 2	2 - 3	> 3
Albúmina (g/L)	$> 3,5$	2,8 – 3,5	$< 2,8$
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado 1 - 2	Grado 3 - 4
INR	$< 1,8$	1,8 - 2,3	$> 2,3$

INR: International Normalized Ratio

Asimismo, en función de la puntuación final, los pacientes se clasificaron en 3 grupos:

Tabla 9. *Supervivencia en función de la Clasificación de Child-Pugh*

Puntos	Clase	Supervivencia a 1 año	Supervivencia a 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	80%	60%
10-15	C	45%	35%

3.5.1.4. Estadio funcional MELD

Para su cálculo se requirieron los valores de INR, bilirrubina y creatinina. Fue implementado por la United Network for Organ Sharing (UNOS) y posteriormente modificado por la clínica Mayo añadiendo el sodio (Na) para una mejor discriminación de la función renal. En este estudio se calcularon ambos índices, aunque la priorización en lista de espera se ha realizado con el MELD.

3.5.1.5. Determinaciones de laboratorio

A todos los receptores se les extrajo una muestra de sangre antes de TH para determinar:

1. Hemograma, bioquímica y análisis de los factores de la coagulación.
2. Hemocultivo y urocultivo.
3. Pruebas cruzadas.
4. Estudio serológico completo.

Estos parámetros analíticos fueron relevantes para el manejo anestésico peri e intraoperatorio. Asimismo, esta analítica es la que se ha tenido en cuenta cuando se han valorado los resultados del paciente previo al trasplante.

3.5.1.6. Antecedentes del receptor

1. Cardiológicos: Cardiopatía estructural, IAM, fibrilación auricular (FA).
2. Respiratorios: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
3. Hipertensión arterial (HTA).
4. Diabetes Mellitus (DM): La presencia de DM reflejada en los antecedentes de la historia clínica procedente de la consulta.

3.5.2. Características del tumor

3.5.2.1. Pruebas de imagen de estudio preoperatorio

El estudio radiológico empleado para el diagnóstico del CHC fue:

1. Ecografía
2. TAC: también empleada como estudio de extensión.
3. RM.

3.5.2.2. Tamaño y número de nódulos del tumor en el estudio radiológico

Se trata de una variable cuantitativa que recoge el tamaño y número de nódulos tanto al diagnóstico, como después de la infraestadificación y su posterior entrada en lista de espera para trasplante.

3.5.2.3. Lesión de mayor tamaño en el estudio radiológico

Se recogió el tamaño expresado en centímetros según el resultado radiológico mediante TC o RM.

3.5.2.4. Criterios de inclusión en TH

Todos los pacientes cumplían los criterios de Milán (radiológicos) para su entrada en lista de espera.

- Criterios de Milán: 1 tumor menor de 5 cm, o 3 tumores menores de 3 cm. Sin presencia de invasión vascular.

3.5.2.5. Tiempo desde el diagnóstico del tumor hasta el TH

Tiempo en meses desde el diagnóstico radiológico del tumor hasta la fecha de la realización del TH.

3.5.2.6. Tiempo en lista de espera de TH

Tiempo en meses desde la inclusión en lista del paciente hasta la realización del TH.

3.5.2.7. Realización de terapias puente durante el tiempo en lista

Se consideraron todas las terapias locorregionales que se realizaron estando el paciente en lista de espera, evitando la progresión tumoral en aquellos casos en que el período superaba los 6 meses. En nuestro estudio se han clasificado en: RF, QETA (QETAc o DEB-QETA), o ambas.

3.5.2.8. Realización de infraestadificación

En los pacientes que no cumplían Milán, pero sí cumplían los criterios de UCSF, se realizó una infraestadificación a través de terapias locorregionales para conseguir su inclusión en LE.

3.5.2.9. Pruebas analíticas relacionadas con el tumor:

1. AFP: variable continua cuantitativa. Se realizó la medición de los niveles de AFP a la entrada en lista de espera, al mes y al año postrasplante.
2. Índice de neutrófilos / leucocitos previo al trasplante: ratio entre neutrófilos y leucocitos como valor predictor de recidiva del tumor en el periodo postrasplante.

3.5.3. Características del tumor en la pieza de explante

Se incluyeron solamente los pacientes con presencia de carcinoma hepatocelular en la pieza, excluyéndose todos aquellos que presentaban también histología de colangiocarcinoma.

3.5.3.1. Tamaño y número de nódulos

El número de nódulos y el tamaño expresado en centímetros fueron recogidos del informe anátomo-patológico de la pieza del explante.

3.5.3.2. Presencia de invasión vascular

Se definió como la presencia de células tumorales en los vasos sanguíneos al realizar el análisis histológico del hígado explantado del receptor.

3.5.3.3. Presencia de invasión perineural

Se definió como la presencia de células tumorales alineadas a lo largo de fibras nerviosas en la pieza del explante.

3.5.3.4. Cumplimiento de criterios de Milán

El cumplimiento de los criterios de Milán se recogió analizando el informe histológico de la pieza del explante.

3.5.4. Características del procedimiento quirúrgico

3.5.4.1. Tiempos de isquemia

- *Grupo A o DME:*
 - Tiempo de isquemia fría (TIF): son los minutos transcurridos desde que se inició la perfusión del injerto hepático con la solución de preservación después de realizar el clampaje aórtico, hasta que se colocó el injerto en el campo quirúrgico del receptor para iniciar las anastomosis correspondientes.
 - Tiempo de isquemia caliente (TIC): son los minutos desde que finaliza el tiempo de isquemia fría hasta que se realiza el desclampaje portal en el receptor con la siguiente perfusión del injerto con sangre del receptor.

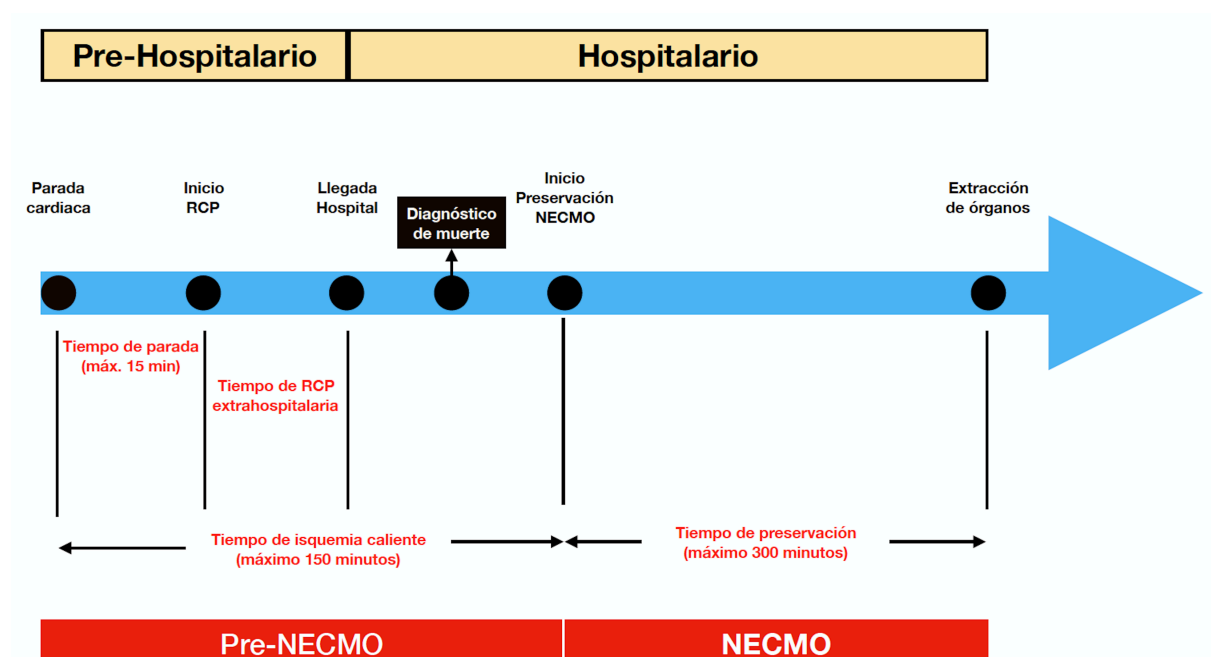


Figura 17. Protocolo DMCnc en el Hospital 12 de Octubre

- *Grupo B o DMCnc:*
 - Tiempo de parada circulatoria total: tiempo transcurrido desde el inicio de la PCR hasta que se establecen las medidas de reanimación avanzada. Este tiempo tiene que ser inferior a 15 minutos.

- Tiempo de RCP extrahospitalaria: tiempo transcurrido desde el inicio de la RCP avanzada hasta su llegada al hospital.
- Tiempo de isquemia caliente del donante: es el tiempo en minutos desde la PCR hasta el inicio de la recirculación normotérmica. Este tiempo tiene que ser como máximo de 150 minutos.
- Tiempo de preservación: tiempo en minutos desde el inicio de la NECMO hasta la extracción de órganos. Tiene que ser inferior a 300 minutos. (Figura 17)
- TIF: es igual que en el caso de la donación en muerte encefálica.

3.5.4.2. Requerimientos transfusionales durante la cirugía

El registro se realizó en unidades transfundidas durante el procedimiento teniendo en cuenta los siguientes volúmenes:

1. Concentrado de hematíes: 1 unidad = 400 cc.
2. Plasma fresco congelado: 1 unidad = 200 cc.
3. Plaquetas: 1 unidad: 40 cc
4. Fibrinógeno

Para facilitar el análisis de los requerimientos transfusionales hemos calculado el índice de McCluskey¹⁶⁷ que predice el riesgo de transfusión masiva. Los valores de este índice comprenden desde 0 a 8 puntos, a mayor puntuación mayor riesgo de transfusión masiva. Se calcula en base a 7 datos clínico-analíticos, considerados predictores que se relacionan de forma independiente con las pérdidas sanguíneas.

1. Edad > 40 años: 1 punto.
2. Hemoglobina < 10 g/dl: 1 punto.
3. INR > 2: 2 puntos.
4. Plaquetas < 70 x1000/ μ l: 1 punto.
5. Creatinina: en mujeres > 1,10; varones > 1,20: 1 punto.

6. Albúmina < 2,4 mg/dl: 1 punto.
7. Retrasplante: 1 punto.

3.5.4.3. Técnica de implante del injerto

En cuanto a los aspectos técnicos del trasplante, la técnica de implante ha sido similar en ambos grupos con preservación de vena cava y realizando las anastomosis vasculares según técnica habitual.

1. Anastomosis cavo-cava: 2 suturas continuas con hilo monofilamento irreabsorbible 4/0.
2. Anastomosis portal: 2 suturas continuas con hilo monofilamento irreabsorbible 6/0.
3. Anastomosis arterial: dependiendo del calibre, entrecortados o sutura continua con monofilamento 6/0 o 7/0.

3.5.4.3.1. Reconstrucción biliar

La técnica más usada ha sido la anastomosis colédoco-coledociana termino-terminal, sin tubo de Kehr, con puntos entrecortados de maxon de 5 - 6/0. Por tanto, en el estudio presente hemos dividido la reconstrucción biliar en varios tipos:

1. Colédoco-coledocostomía con tubo de Kehr.
2. Colédoco-coledocostomía sin tubo de Kehr.
3. Hepático-yeyunostomía.

Las tres técnicas se han usado en los dos grupos. La decisión de realizar una técnica tanto en el grupo A como en el grupo B se ha hecho en base al calibre de la vía biliar y a la compatibilidad de tamaño donante-receptor, dependiendo principalmente del cirujano.

3.5.5. Variables relacionadas con la perfusión regional normotérmica

1. Tiempo en bomba: el recomendado no puede superar los 300 minutos.
2. Flujo de bomba de recirculación: facilita la perfusión de tejidos evitando el vasoespasmo. No debe ser inferior a 2,5 l/min.

3. Requerimientos transfusionales en bomba.
4. pH en bomba.
5. Plasmalyte®, Voluven®, bicarbonato y manitol en bomba.
6. Heparinización.
7. pH donante en bomba; GOT, GPT, GGT.

3.6. MANEJO Y EVOLUCIÓN DESPUÉS DEL TRASPLANTE

3.6.1. Fallo primario del injerto

Se definió usando los criterios del trabajo publicado por Broering et al¹⁶⁸ como la pérdida de la función hepatocelular que obligó a un trasplante urgente dentro de los primeros 10 días postrasplante .

3.6.2. Disfunción del injerto

Se definió usando los criterios del trabajo publicado por Olthoff et al¹⁶⁹, considerándose disfunción del injerto cuando se cumple una o más de las siguientes premisas:

1. Bilirrubina mayor o igual a 10 mg/dl en el séptimo día postoperatorio.
2. INR mayor o igual a 1,6 en el séptimo día postoperatorio.
3. GOT / GPT mayor de 2000 U/l en el séptimo día postoperatorio.

3.6.3. Estancia hospitalaria

Es el tiempo en días en el hospital desde el trasplante hasta la fecha de alta (incluye el tiempo en días pasado en la UCI).

3.6.4. Seguimiento analítico

Se obtuvieron los valores de la GPT, GOT, GGT, bilirrubina, albúmina, plaquetas e INR al 1º, 5º, 7º y 30º día postrasplante.

3.6.5. Inmunosupresión

En el periodo inmediato postrasplante se usó el mismo esquema de IS en ambos grupos: esteroides + ICN (ciclosporina o tacrolimus). Además, se ha recogido en todos los casos si se

ha añadido al esquema también el MMF. Se ha analizado si ha habido algún cambio al año postrasplante, sobre todo de ICN por inhibidores mTOR en los casos de CHC.

3.6.6. Rechazo

Ante la sospecha clínica de rechazo se ha realizado una biopsia transhepática (siempre y cuando el estudio de coagulación lo ha permitido: AP > 60%, plaquetas > 70 x1000/ μ l o transyugular en el caso de pacientes con recidiva de ascitis u otras situaciones clínicas.

Tabla 10. Puntuación del rechazo agudo celular, Rai score¹⁷⁰

Categorías principales	Criterios morfológicos	Calificación
Inflamación portal	- Inflamación de linfocitos que compromete una minoría de las triadas.	1
	- Expansión de la triada porta por inflamación de linfocitos plasmocitos, neutrófilos, eosinófilos y algunos blastos.	2
	- Marcada expansión portal por infiltrado inflamatorio heterogéneo con numerosos blastos y eosinófilos en todas o en la gran mayoría de las triadas portales y extensión a la zona periportal.	3
Inflamación y lesión de ducto biliar	- Ocasionales ductos muestran inflamación intraepitelial y leves cambios de tipo reactivo.	1
	- La mayoría de los ductos muestran inflamación y cambios ductales de tipo degenerativo.	2
	- Compromiso de todos los ductos por células inflamatorias y cambios degenerativos severos del epitelio ductal, con disrupción de la luz.	3
Inflamación venosa endotelial	- Infiltración subendotelial de linfocitos que comprende algunas vénulas portales y/o hepáticas.	1
	- Inflamación subendotelial de linfocitos en la mayoría de las vénulas hepáticas y/o portales, desprendimiento de células endoteliales.	2
	- Inflamación subendotelial de linfocitos moderada o severa de venas hepáticas y/o portales, compromiso de venas centrales, desprendimiento endotelial y necrosis perivenular.	3

3.6.6.1. Rechazo agudo

Se consideró rechazo agudo a aquellos pacientes con informe histopatológico compatible del Servicio de Anatomía Patológica del hospital. Asimismo, la definición de rechazo agudo se basó en el score de Rai (*Rejection Activity index*) (tabla 10), clasificando posteriormente la

gravedad del rechazo según la clasificación de Banff¹⁷⁰. (Tabla 11)

3.6.6.2 Rechazo crónico

La información de rechazo crónico se recogió del informe de histopatológico del Servicio de Anatomía Patológica del hospital y se definió como la desaparición de ductos biliares interlobulillares y septales acompañado de endarteritis obliterativa.

Tabla 11. *Escala de Banff para el rechazo celular agudo*¹⁷⁰

Evaluación global	Puntaje	Criterios
No rechazo	0 - 1	Inflamación portal de linfocitos mínima que no cumple criterios para el diagnóstico.
Indeterminado	2 - 3	
Leve o Grado I	3 - 4	Infiltrado característico de rechazo agudo celular en la minoría de las tríadas portales confinado al espacio portal.
Moderado o Grado II	5 - 7	Infiltrado característico de rechazo agudo celular en la mayoría de las triadas portales.
Grave o Grado III	8 - 9	Infiltrado característico de rechazo agudo celular en casi todas las triadas portales de densidad celular moderada a severa, que se extiende al parénquima hepático y con necrosis perivenular.

3.6.7. Complicaciones posoperatorias

Se han evaluado tanto las médicas como las quirúrgicas y se han clasificado según la escala de Dindo-Clavien¹⁷¹ (tabla 12).

3.6.7.1. Complicaciones arteriales

Todos los injertos hepáticos fueron estudiados mediante ecodoppler en las primeras 48 horas postrasplante y a la semana del trasplante.

3.6.7.1.1. Trombosis de la arteria hepática

La presencia de trombosis arterial se definió como la ausencia de flujo a nivel de la arteria hepática y fue diagnosticada con ecodoppler y en caso de duda se realizó un angio-TC.

Tabla 12. *Escala de Dindo-Clavien para las complicaciones posoperatorias*¹⁷¹

Grado	Definición
I	Desviación del posoperatorio normal, que no requiere de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas Fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos, fisioterapia.
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas en las complicaciones grado I. Incluye transfusiones y nutrición parenteral.
III	Complicación que requiere una intervención quirúrgica: endoscópica o radiológica:
• IIIa	No requiere anestesia general.
• IIIb	Requiere anestesia general.
IV	Complicación que amenaza la vida del paciente y que requiere de cuidados intensivos:
• IVa	Disfunción de un órgano.
• IVb	Fallo multiorgánico.
V	Muerte del paciente.

3.6.7.2. Complicaciones biliares

3.6.7.2.1. Colangiopatía isquémica

Se definió como la estenosis difusa no anastomótica del árbol biliar en ausencia de trombosis o estenosis de la arteria hepática diagnosticada mediante ecodoppler o angiografía.

3.6.7.2.1.1. Técnica diagnóstica

Todos los pacientes fueron diagnosticados a través de una prueba de imagen:

1. Ecografía doppler.
2. Colangio-RM.
3. CTPH.

No obstante, en algunos casos el diagnóstico se confirmó también tras realización de una biopsia hepática.

3.6.7.2.1.2. Tratamiento empleado

La primera opción terapéutica ha sido la radiología intervencionista, predominando la CTPH.

Además, se han recogido las siguientes variables:

1. Número de días desde el trasplante hasta el diagnóstico radiológico de CI, dividiendo la CI en precoz (< 1 año posTH) o tardía (> 1 año posTH).
2. Tiempo desde el trasplante hasta la realización de alguna técnica terapéutica.
3. Resolución.
4. Necesidad de prótesis biliar.

Otra prueba realizada fue la CPRE: evaluando la necesidad de prótesis o no.

3.6.7.2.2. Estenosis de la anastomosis

Se definió como la estenosis entre la anastomosis de la vía biliar del donante y la del receptor, secundario a un fallo en la técnica quirúrgica, complicaciones vasculares o por isquemia local de la vía biliar del donante.

3.6.7.2.2.1 Tratamiento de la estenosis de la anastomosis

Se ha evaluado el tipo de tratamiento aplicado:

- CPRE.
- CTPH.
- Cirugía: las opciones fueron rehacer la anastomosis C-C o realizar una derivación bilio-digestiva en forma de hepático-yeyunostomía. Asimismo, se evaluó el número de procedimientos (CTPH o CPRE) que se requirieron para la solución del cuadro.

3.6.7.3. Recidiva del tumor

Se definió como la reaparición de lesión tumoral compatible con CHC tras realización de pruebas de imagen durante el seguimiento.

3.6.7.4. Retrasplante

Se recogieron los casos en que se realizó el retrasplante hepático, además de la causa que motivó la pérdida del injerto previo.

3.6.7.5. Supervivencia del injerto y del paciente:

Es el tiempo calculado en meses. En el caso del injerto, tiempo desde el trasplante hasta fallecimiento/retrasplante del paciente. En el caso del paciente, el tiempo desde el trasplante hasta el fallecimiento o pérdida de seguimiento.

3.6.7.6. Supervivencia del paciente libre de enfermedad

Se ha definido como la supervivencia en meses desde el trasplante hasta el fallecimiento sin evidencia de recidiva o última prueba de imagen del paciente sin evidencia de tumor.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.7.1. Estadística descriptiva

Las variables continuas normales se expresaron en media y desviación típica, mientras que las de distribución no normal se expresaron en mediana y rango. Previamente se estudió la normalidad de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para describir las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas en forma de porcentaje.

3.7.2. Estadística analítica

3.7.2.1 Análisis de supervivencia

La supervivencia de los pacientes y de los injertos se ha calculado mediante el método actuarial de Kaplan-Meier de estimación de las tablas de supervivencia y las comparaciones de las curvas de supervivencia mediante el test de *Log-Rank*.

3.7.2.2 Análisis bivariante

Para estudiar la relación entre variables cualitativas se empleó el test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los casos esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables

independientes mediante el test de la *t* de student, en comparaciones de una variable con dos categorías. En caso de incumplir la normalidad, se utilizaron test no-paramétricos, como la *U* de Mann-Whitney.

3.7.2.3 Análisis multivariante

Se construyó un modelo multivariante de regresión de *Cox* para evaluar conjuntamente la supervivencia del paciente y del injerto, a través de los siguientes pasos:

1. Se ajustó el evento tiempo dependiente con la variable intervención.
2. Se evaluó de manera conjunta cada una de las variables, con la variable de intervención en el modelo. De esta manera, se pudo observar el efecto de confusión en la variable de intervención.
3. Aquellas variables significativas o con relevancia clínica fueron incluidas junto con la variable de intervención en el modelo multivariante, a través de una selección de pasos hacia atrás. El modelo final fue descrito a través del *hazard ratio*, aportando su intervalo de confianza al 95% junto al valor de *p*.
4. El modelo de predicción para la recidiva del CHC postrasplante se realizó mediante regresión logística. Con el método “backward” se identificaron las variables independientes que obtuvieron significación estadística en el análisis bivalente o podían tener una implicación clínicamente plausible. Mediante el método del índice de Wald estudiamos la permanencia o exclusión de las variables. El análisis de la calibración del modelo se realizó mediante el estadístico χ^2 residual de Pearson. Los resultados del modelo se presentaron en forma de odds ratio (intervalo de confianza del 95%).

Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa. Los datos de este estudio han sido recogidos y procesados para el análisis mediante el programa estadístico SPSS 20.0 y Stata 10.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE

4.1.1 Homogeneidad de la muestra

La homogeneidad de la muestra viene dada por la similitud de las características demográficas, clínicas, características pre-operatorias y posoperatorias de los pacientes de ambos grupos de estudio.

4.1.1.1. Distribución de los trasplantes por año

La distribución de donantes en el periodo de estudio se representa en la figura 18.

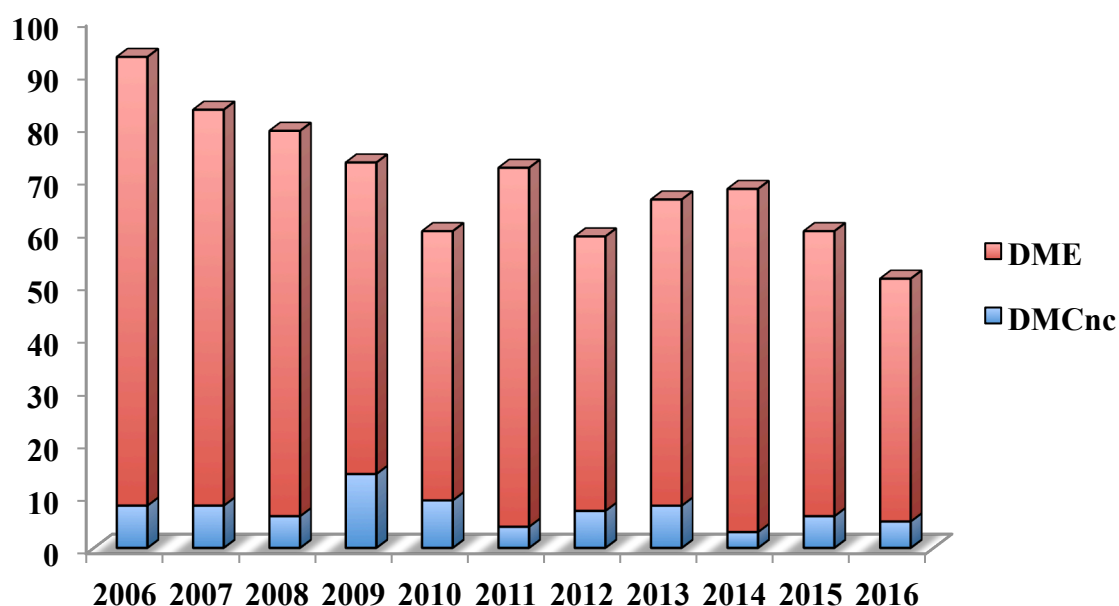


Figura 18. Distribución de trasplantes según el tipo de donante

4.1.2. Características de los donantes

4.1.2.1. Sexo y edad de los donantes

En relación al sexo del donante, en ambos grupos predominó el sexo masculino, objetivándose una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,004$). (Figura 19)

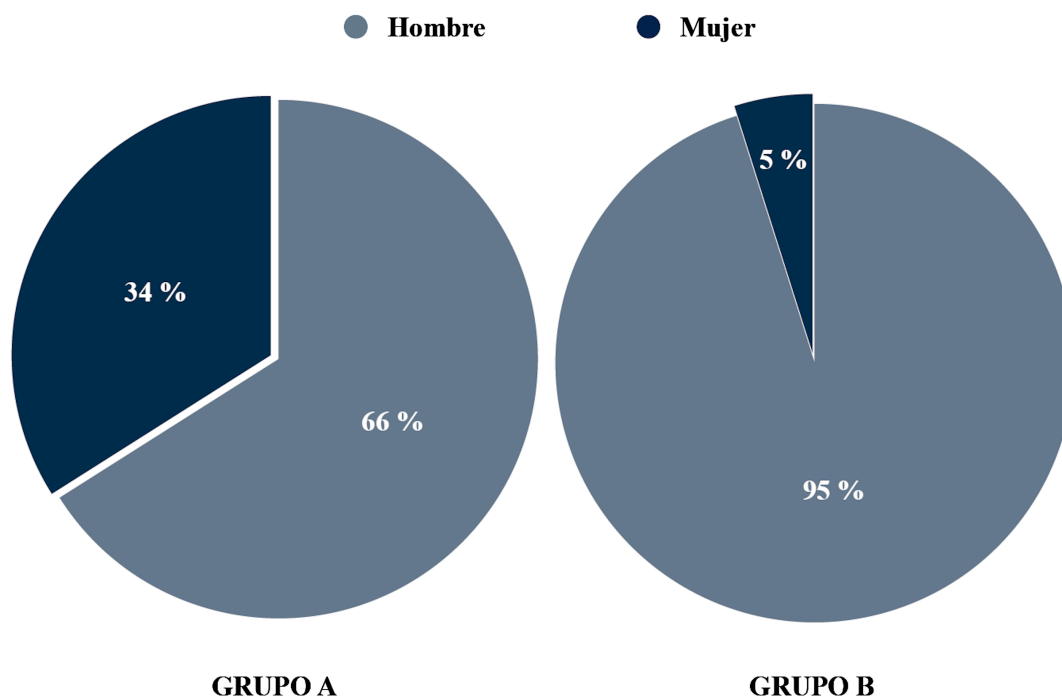


Figura 19. Distribución del sexo del donante por grupos

En el grupo A, la edad media fue de 48 ± 13 años, mientras que en el grupo B fue de 41 ± 10 años, encontrándose diferencias significativas ($p = 0,001$). (Tabla 13)

Tabla 13. Distribución del sexo y la edad del donante por grupos

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Sexo:				
• Hombre	107 (74,3%)	68 (66%)	39 (95,1%)	0,004
• Mujer	37 (25,7%)	35 (34%)	2 (4,9%)	
Edad	45 ± 13	48 ± 13	41 ± 10	0,001

4.1.2.2. IMC de los donantes

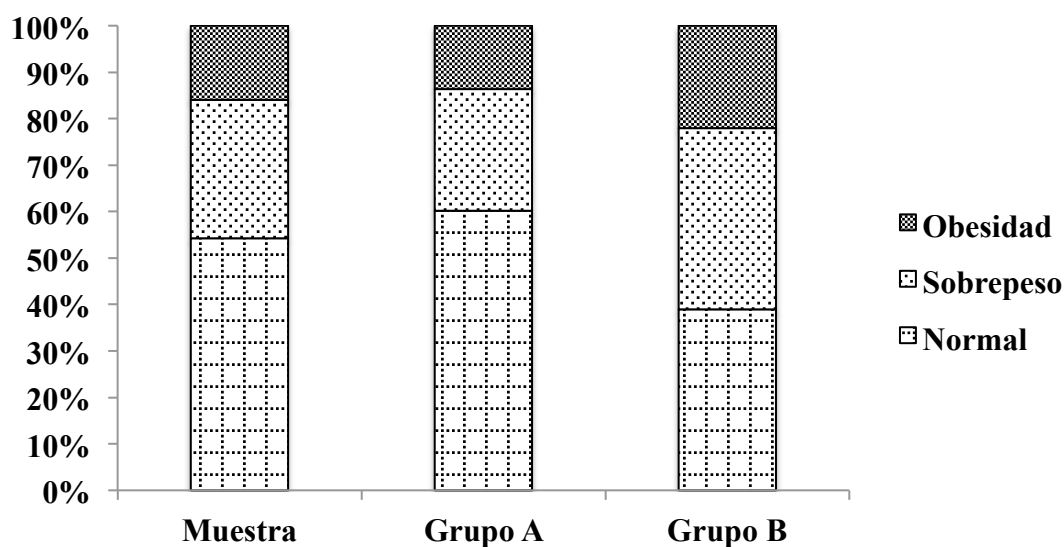
El IMC de la muestra de los donantes fue de $28,6 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$. Además, obtuvimos un IMC medio de $24,2 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ en el grupo A, mientras que en el grupo B fue de $27,1 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. (Tabla 14)

Tabla 14. IMC de los donantes en cada grupo.

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
IMC (kg/m²)	28,6 ± 4,4	24,2 ± 5,1	27,1 ± 5,4	0,04
• < 25	78 (54,2%)	62 (60,2%)	16 (39%)	0,02
• 25 - 29,9	43 (29,9%)	27 (26,2%)	16 (39%)	
• ≥ 30	23 (15,9%)	14 (13,6%)	9 (22%)	

IMC: Índice de masa corporal

En la figura 20, se puede observar una mayor incidencia de sobrepeso y obesidad en los donantes del grupo B, siendo esta diferencia significativa ($p = 0,02$).

**Figura 20.** Distribución gráfica de los donantes en función del IMC.

4.1.2.3. Causas de éxitos de los donantes

Las causas de éxitos se analizaron por separado en función del tipo de donante. En el grupo A la causa más frecuente fue la hemorragia intracraneal, seguida del traumatismo craneoencefálico, la anoxia y la arritmia. (Figura 21)

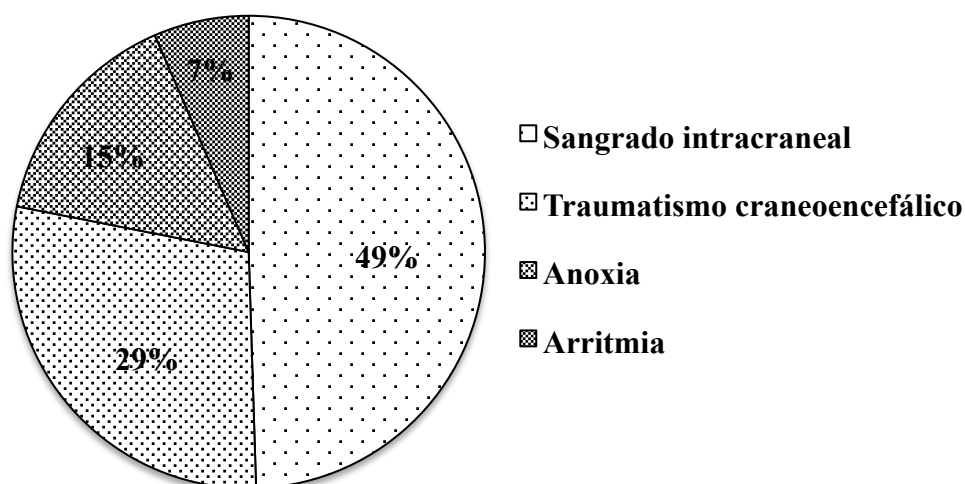


Figura 21. Distribución de las causas de muerte en el grupo A

Además, el 36,9% de los pacientes del grupo A sufrieron una PCR previa a su traslado al hospital o durante el ingreso en UCI.

Por otro lado, en el grupo B las causas más frecuente de éxitus han sido las desconocidas (40%), seguidas del infarto agudo de miocardio (IAM) con una tasa de 32% y por último la muerte súbita (28%). (Figura 22)

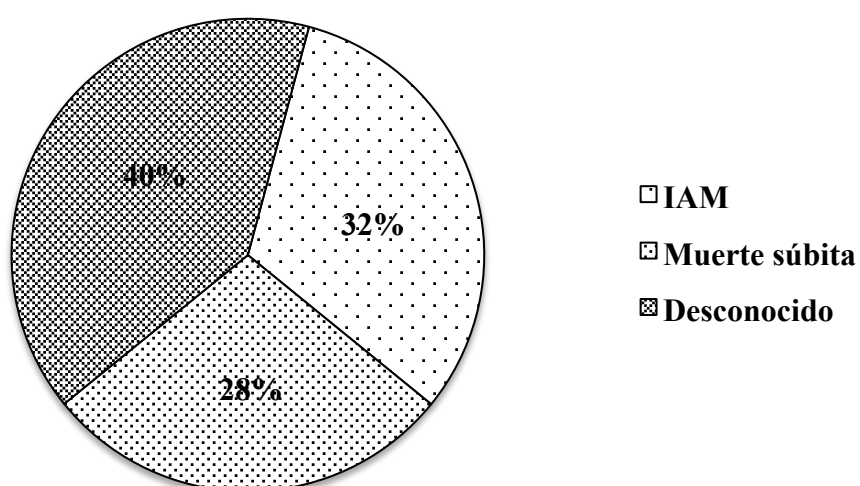


Figura 22. Distribución de las causas de éxitus en los donantes del grupo B.

4.1.2.4. Estancia en UCI de los donantes

La estancia media en UCI del donante en el grupo A fue de 91 ± 8 horas; mientras, que en el grupo B esta variable no se calculó, debido a que la estancia en UCI en estos donantes es transitoria y menor de 30 minutos.

4.1.2.5. Situación hemodinámica de los donantes

Al analizar las variables en relación a la situación hemodinámica de los donantes, hemos encontrado diferencias en cuanto al uso de noradrenalina y desmopresina, siendo mayor el porcentaje en los donantes del grupo B ($p = 0,01$). Asimismo, la parada cardiaca fue más frecuente en el grupo B ($p = 0,00$). No obstante, los pacientes del grupo A requirieron una mayor transfusión de hemoderivados que los del grupo B, aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 15).

Tabla 15. Situación hemodinámica de los donantes

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Parada cardiaca	79 (54,8%)	38 (36,9%)	41 (100%)	0,00
Noradrenalina	111 (77%)	75 (72,8%)	36 (87,8%)	0,01
Desmopresina	102 (70,8%)	61 (59,8%)	41 (100%)	0,00
Transfusión de hemoderivados	27 (18,7%)	25 (24,2%)	2 (4,8%)	0,08

4.1.1.5. Datos analíticos de los donantes previos a la extracción

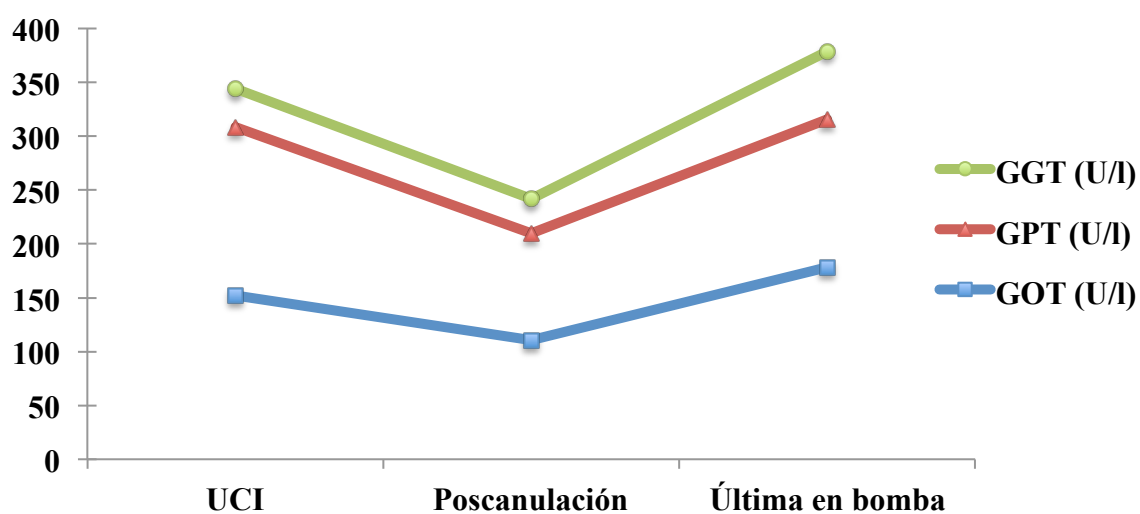
En el grupo B la recogida de los datos analíticos se realizó según el momento de la extracción: en UCI, poscanulación, y la última determinación mientras el donante estaba en bomba y previamente a la extracción (tabla 16).

Tabla 16. Valores analíticos de los donantes pertenecientes al grupo B

	UCI	Poscanulación	Última en bomba
GOT (U/l)	105 ± 80	111 ± 73	178 ± 108
GPT (U/l)*	99 [53 - 184]	72 [38 - 128]	118 [64 - 152]
GGT (U/l)	36 ± 27	32 ± 23	38 ± 22
Bilirrubina (mg/dl)*	0,2 [0,1 - 0,3]	0,1 [0,1 - 0,2]	0,3 [0,1 - 0,4]
Sodio (mEq/l)*	143 [138 - 150]	150 [136 - 154]	145 [142 - 150]
Potasio(mEq/l)	5,3 ± 1,6	5,5 ± 1,5	5,1 ± 1,2
pH	6,8 ± 0,1	7,1 ± 0,2	7,2 ± 0,3

*Variable con distribución no normal: mediana [p25 - p75]

En la figura 23, observamos la evolución de los datos analíticos desde las primeras cifras en la UCI, pasando por los niveles durante el periodo de poscanulación y terminando con los últimos niveles en bomba previa a la extracción hepática. Asimismo, se observó un descenso similar en los niveles de GGT, GPT y GOT en la poscanulación y posteriormente un ascenso brusco similar.

**Figura 23.** Evolución de parámetros analíticos en los donantes del grupo B

4.1.2.6. Tiempos de isquemia relacionado con la DMCnc

A continuación exponemos la media de los tiempos relacionados exclusivamente con el donante procedente de DMCnc:

- Tiempo de parada circulatoria total: 5 ± 4 minutos
- Tiempo de isquemia caliente relacionado con la DMCnc: 131 ± 14 minutos
- Tiempo de RCP extrahospitalaria: $82,1 \pm 21$ minutos
- Tiempo de preservación: $209,1 \pm 43,4$ minutos

4.1.2.7. Examen histológico del injerto

Mediante la realización de una biopsia hepática se examinó la presencia de esteatosis y de las lesiones de preservación.

Tabla 17. *Grado de esteatosis en el injerto del donante*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
No esteatosis	79 (54,8%)	54 (52,4%)	25 (60%)	0,5
Microesteatosis	14 (9,7%)	11 (10,7%)	3 (7,3%)	0,6
Macroesteatosis:				
• Leve (0 - 30%)	47 (32,6%)	35 (34%)	12 (29,2%)	
• Moderada (30 - 60%)	4 (2,7%)	3 (2,9%)	1 (2,4%)	0,6
• Grave (> 60%)	0	0	0	

En la tabla 17 observamos que la ausencia de esteatosis en la muestra fue $> 50\%$, aunque ligeramente mayor en el grupo B, sin observarse diferencias significativas entre los grupos. Dentro del tipo de macroesteatosis lo más frecuente ha sido la macroesteatosis leve en ambos

grupos. Asimismo, en las lesiones de preservación de las biopsias de tiempo cero, tampoco se han observado diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 18).

Tabla 18. Lesiones de preservación de los injertos hepáticos

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
No se realizó	40 (27,8%)	32 (31%)	8 (19,5%)	0,14
Lesión de preservación:				
• 0	26 (18,1%)	19 (18,5%)	7 (17%)	0,14
• 1	38 (26,4%)	21 (20,4%)	17 (41,5%)	
• 2	31 (21,5%)	25 (24,3%)	6 (14,7%)	
• 3	9 (6,2%)	6 (5,8%)	3 (7,3%)	

4.1.3. Características de los receptores

4.1.3.1. Edad y sexo de los receptores

La edad media de los receptores de la muestra fue de $58 \pm 7,8$. Asimismo, en el grupo A la edad media fue de $57 \pm 8,1$ años, mientras que en el grupo B fue de $61 \pm 6,6$ años, observándose una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,007$). (Tabla 19)

Tabla 19. Edad y sexo de los receptores según grupo de estudio

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Sexo:				
• Hombre	120 (83,3%)	87 (84,5%)	33 (80,5%)	0,36
• Mujer	24 (16,7%)	16 (15,5%)	8 (19,5%)	
Edad	$58 \pm 7,8$	$57 \pm 8,1$	$61 \pm 6,6$	0,007

En cuanto al sexo, en ambos grupos predominó el sexo masculino (83%), siendo mayor en el grupo A, aunque esta diferencia no fue significativa. (Figura 24)

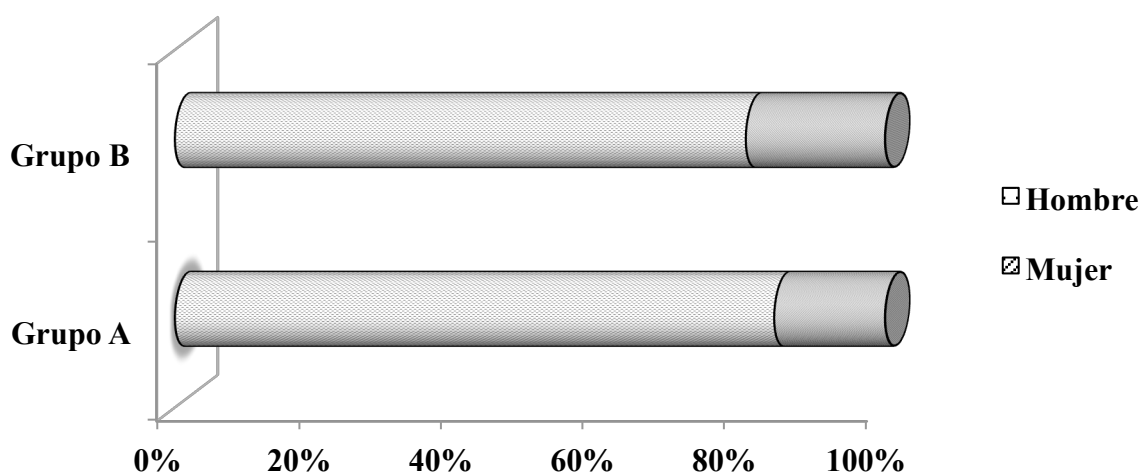


Figura 24. Distribución del sexo en los receptores según grupo de estudio

4.1.3.2. IMC de los receptores

La media del IMC fue de $28,6 \pm 4,4$ y ha sido similar en ambos grupos, sin observarse diferencias significativas (tabla 20). Los receptores con $IMC > 30$ representaron un 40% del total de pacientes y presentaban una incidencia similar en ambos grupos. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo A y el grupo B (figura 25).

Tabla 20. IMC de los receptores según grupo de estudio

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
IMC (kg/m²)	$28,6 \pm 4,4$	$28,5 \pm 4,4$	$28,3 \pm 4,6$	0,8
• < 25	31 (21,5%)	23 (22,4%)	8 (19,5%)	0,8
• 25 - 29,9	56 (38,9%)	40 (38,8%)	16 (39%)	
• > 30	57 (39,6%)	40 (38,8%)	17 (41,5%)	

IMC: Índice de masa Corporal

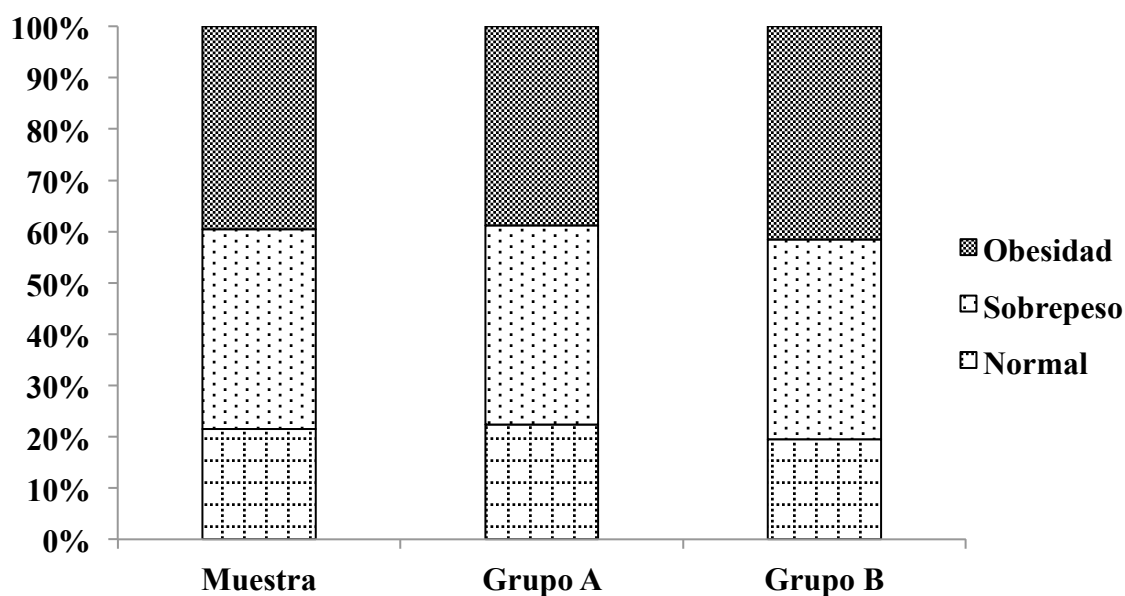


Figura 25. Distribución del IMC según el grupo de estudio

4.1.3.2. Indicaciones del trasplante hepático

La indicación para el TH fue el CHC. No obstante, además de esta indicación el CHC se asoció a cirrosis enólica y cirrosis por VHC con mayor frecuencia. La distribución fue similar en ambos grupos, sin observarse diferencias significativas. (Tabla 21)

Tabla 21. Etiologías asociadas a la principal indicación del trasplante hepático

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	<i>p</i>
OH	44 (30,5%)	33 (32,1%)	11 (26,8%)	0,34
VHC	100 (69,4%)	70 (67,9%)	30 (73,1%)	0,34
VHB	19 (13,2%)	16 (15,5%)	3 (7,3%)	0,14
VHB + VHD	3 (2,1%)	3 (2,9%)	0	0,36
Hemocromatosis	2 (1,4%)	1 (0,9%)	1 (2,4%)	0,49
Déficit AAT*	2 (1,4%)	2 (1,9%)	0	0,5

*OH: alcohol, VHC: virus C, VHB: virus B, VHD: virus D, AAT: alfa1-antitripsina

4.1.3.3. Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh, MELD y MELD-Na

Desde el punto de vista funcional, el 50% del total de los pacientes se encontraban en un estadio A de Child-Pugh. Además, en el grupo A el 62,2% de pacientes se encontraban en un estadio A de Child-Pugh, mientras que el grupo B, predominaron los pacientes en estadio B con un 43,9%, observándose una asociación significativa ($p=0,001$).

Por otro lado, los pacientes del grupo B presentaron una mediana del MELD y MELD-Na mayor que el grupo A, observándose diferencias estadísticamente significativas (tabla 22).

Tabla 22. Estadio funcional según el grupo de estudio

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Child-Pugh:				
• A	73 (50,1%)	64 (62,2%)	9 (21,9%)	
• B	43 (29,9%)	25 (24,2%)	18 (43,9%)	0,001
• C	28 (20%)	14 (13,6%)	14 (34,2%)	
MELD*	11 [8 - 15]	10 [8 - 14]	13 [9,5 - 18,5]	0,008
MELD-Na*	12 [9 - 17,7]	11 [9 - 17]	14 [11 - 19]	0,03

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

4.1.3.4. Determinaciones de laboratorio

Al comparar los parámetros analíticos de los receptores antes del TH, sólo observamos diferencias estadísticamente significativas en las cifras de plaquetas y en la actividad de protrombina, siendo éstas inferiores en los pacientes del grupo B. No obstante, en cuanto a la hemoglobina, la función renal y estado nutricional representado por la albúmina no hemos observado diferencias entre ambos grupos (tabla 23).

Tabla 23. *Parámetros analíticos de los receptores previo al trasplante*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Hemoglobina (g/dl)	12,6 ± 2,2	12,6 ± 2,1	12,4 ± 2,3	0,6
Plaquetas (x1000/μl)	89 ± 45	95 ± 49	76 ± 32	0,02
Creatinina (mg/dl)*	0,8 [0,7 - 0,9]	0,8 [0,6 - 0,9]	0,8 [0,7 - 0,9]	0,7
Sodio (mEq/l)*	138 [135 - 141]	138 [135 - 141]	138 [135 - 140]	0,9
Bilirrubina (mg/dl)*	1,4 [0,7 - 2,8]	1,2 [0,6 - 2,7]	2,2 [1,3 - 3]	0,7
Act. de protrombina (%)	72 ± 19	75 ± 18	63 ± 18	0,001
Albúmina (g/dl)*	3,5 [2,9 - 4]	3,6 [3 - 4,1]	3,2 [2,6 - 3,7]	0,2

*Variable con distribución no normal: mediana [p25 - p75]

4.1.3.5. Antecedentes del receptor

No se observaron diferencias significativas en relación con los antecedentes personales de los receptores en ambos grupos (tabla 24). Entre los principales antecedentes destacan los cardiológicos: 6 pacientes con valvulopatías entre las que destacaban la insuficiencia mitral y la estenosis aórtica, aunque ninguno de ellos era portador de una prótesis valvular; 4 pacientes con cardiopatía isquémica que requirieron revascularización y colocación de stent; 2 pacientes con bloqueo de rama derecha y 1 de ellos con colocación de un marcapaso.

Dentro de los antecedentes respiratorios destacamos: 3 pacientes con EPOC, 2 pacientes con un síndrome de apnea obstructiva con requerimiento de CPAP, 2 pacientes con hipertensión pulmonar moderada y 2 pacientes con asma.

Por otro lado, en el grupo A, 3 pacientes presentaron algún tipo de polineuropatía previo al trasplante. Además, 1 paciente tenía antecedente de epilepsia.

Tabla 24. *Antecedentes del receptor*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Cardiológicos	18 (12,5%)	11 (10,6%)	7 (17,1%)	0,3
Respiratorios	11 (7,6%)	9 (8,7%)	2 (4,8%)	0,3
Renales	10 (6,9%)	6 (5,8%)	4 (9,7%)	0,3
Neurológicos	6 (4,1%)	6 (5,8%)	0	0,1
HTA	46 (32%)	34 (33%)	12 (29,2%)	0,3
DM-2	33 (22,9%)	25 (24,2%)	8 (19,5%)	0,3
DM-1	3 (2%)	1 (1%)	2 (4,8%)	0,1

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus

4.1.4. Características del tumor

4.1.4.1. Tamaño y número de nódulos del tumor en el estudio radiológico

No se observaron diferencias en cuanto a las características antropométricas de la lesión tumoral según el grupo de estudio (tabla 25). La media del tamaño tumoral en el grupo A fue de 2,7 cm en el grupo A, mientras que en el grupo B fue de 3 cm. Asimismo, tanto la lesión de mayor tamaño como el número de nódulos fueron similares en ambos grupos, sin observarse diferencias significativas.

Tabla 25. *Tamaño, lesión de mayor tamaño tumoral y número de nódulos*

	Muestra (n=144)	Grupo A (n=103)	Grupo B (n=41)	p
Tamaño del tumor (cm)	2,8 ± 1,6	2,7 ± 1,7	3 ± 1,2	0,4
Lesión de mayor tamaño (cm)	2,2 ± 2	2,1 ± 1,2	2,5 ± 1	0,2
Número de nódulos	1 [1 - 2]	1 [1 - 2]	1 [1 - 2]	0,4

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

4.1.4.2. Criterios de inclusión

Al inicio del estudio como candidato para trasplante el 86,8% de los pacientes se encontraban dentro de los criterios de Milán, siendo un 83,4% en el grupo A y un 95% en el grupo B ($p = 0,2$). Del resto de pacientes que no cumplían Milán, todos cumplían los criterios de la UCSF. Así, en estos pacientes se realizó algún tipo de terapia locorregional para la infraestadificación: 16,6% en los pacientes del grupo A y 4,9% en los pacientes del grupo B, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 26). Por tanto, todos los pacientes cumplían los criterio de Milán a la entrada en LE.

Tabla 26. *Criterios de cumplimiento al inicio del estudio como candidato para TH*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Cumple Milán	125 (86,8%)	86 (83,4%)	39 (95,1%)	0,2
Cumple UCSF	19 (13,2%)	17 (16,6%)	2 (4,9%)	0,3

UCSF: Universidad California, San Francisco

4.1.4.3. Tiempo desde el diagnóstico del tumor hasta el TH

En la tabla 27, se expone el tiempo en meses desde el diagnóstico radiológico del tumor hasta la realización del TH, siendo la media de dicho tiempo en el grupo B de 12,3 meses, significativamente menor que el tiempo en el grupo A, de 19,1 meses ($p = 0,03$).

4.1.4.4. Tiempo en lista de espera de TH

En cuanto al tiempo en lista de espera, en el grupo B se observó un menor tiempo en lista de trasplante, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,04$). La media de tiempo en LE en el grupo A fue de 7,9 meses mientras que en el grupo B fue de 5,3 meses. (Tabla 27)

Tabla 27. *Tiempo desde el diagnóstico hasta el TH y tiempo en lista de espera*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	<i>p</i>
Tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante (meses)	16,3 ± 11,6	19,1 ± 7,1	12,3 ± 7,1	0,03
Tiempo en lista de espera (meses)	7,2 ± 5	7,9 ± 5,4	5,3 ± 3	0,04

4.1.4.5. Realización de terapias puente durante el tiempo en lista

Dentro de las terapias puente que se han realizado en los pacientes en LETH, las más empleadas fueron la QETA y la RF (tabla 28). En el 48,6% del total de pacientes se realizó algún tipo de terapia puente. Asimismo, en el 11,8% de los casos se realizaron ambas pruebas. Por otro lado, no se han observado diferencias entre el uso de una prueba u otra y el grupo de pacientes a tratar, siendo la QETA empleada en el 42,7% de los pacientes del grupo A y en el 39% de los pacientes del grupo B.

Tabla 28. *Terapias puente en LETH*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	<i>p</i>
Terapia puente	70 (48,6%)	50 (48,5%)	20 (48,7%)	0,4
• QETA	60 (41,6%)	44 (42,7%)	16 (39%)	0,8
• Radiofrecuencia	51 (35,4%)	41 (39,8%)	10 (24,3%)	0,2
• Ambas pruebas	17 (11,8%)	14 (9,7%)	3 (7,3%)	0,3

QETA: Quimioembolización transarterial

4.1.4.7. Pruebas analíticas relacionadas con el tumor

La mediana de la AFP de la muestra en el momento de entrada en lista de espera fue de 6,3 ng/ml en el total de muestra; sin embargo, en el grupo B fue mayor con una mediana de 13,5 ng/ml, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 29). Por otro lado,

al mes y al año postrasplante se observó un descenso en el valor de la AFP en ambos grupos, siendo la mediana al año del trasplante en el grupo A de 2,2 ng/ml, mientras que en el grupo B fue 2,7 ng/ml (figura 26).

Tabla 29. Niveles de AFP (ng/ml)

AFP (ng/ml)	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Entrada lista*	6,3 [3,4-23,6]	5,1 [3,2-12,6]	13,5 [5,3-54,5]	0,6
Al mes postrasplante*	2,1 [1,6-3,1]	2,1 [1,6-3,1]	2,3 [1,6-4,4]	0,4
Al año postrasplante*	2,2 [1,5-4,4]	2,2 [1,5-4,3]	2,7 [1,5-5,2]	0,1

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

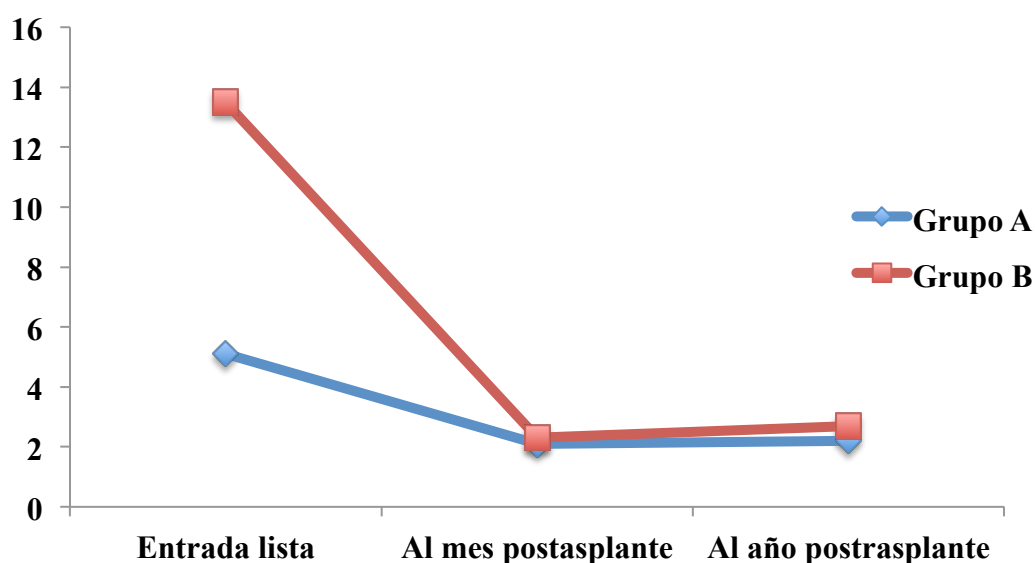


Figura 26. Evolución de la AFP (ng/ml)

Antes del trasplante también se ha calculado el índice neutrófilo/leucocito. Para el cálculo de esta variable se han usado los valores analíticos obtenidos el mismo día del trasplante antes de la cirugía. El valor en el grupo A fue de $0,4 \pm 0,3$, mientras que en el grupo B fue de $0,5 \pm 0,2$ ($p = 0,5$).

4.1.4.8. Características del tumor en la pieza del explante

Al analizar la pieza del explante, no se observaron diferencias en cuanto al tamaño y número de nódulos tumorales. Además, la presencia de invasión vascular se observó en el 12,8% de los casos, siendo más frecuente la microinvasión vascular descrita en el informe histológico. Asimismo, en el 10,6% de los pacientes del grupo A se observó una microinvasión vascular, mientras que en el grupo B fue 7,3%.

Por otro lado, la invasión perineural se observó solamente en el 2,4% de los pacientes del grupo B, sin observarse diferencias significativas entre los grupos (tabla 30).

Tabla 30. Características anátomo-patológicas del tumor según el grupo de estudio.

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Tamaño nódulos (cm)*	3,9 [2,1 - 6,2]	3,9 [2,1 - 6,6]	4 [2,5 - 5,7]	0,3
Número nódulos*	2 [1 - 3]	2 [1 - 3]	2 [2 - 3]	0,5
Invasión vascular:				
• Ausencia	125 (86,7%)	87 (84,4%)	38 (92,6%)	0,2
• Microinvasión	14 (9,5%)	11 (10,6%)	3 (7,3%)	
• Macroinvasión	5 (3,3%)	5 (4,8%)	0	
Invasión perineural	1 (0,5%)	0	1 (2,4%)	0,2

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

4.1.4.9. Cumplimiento de los criterios de Milán

Hemos analizado la pieza del explante examinando el número de nódulos y su tamaño en cada paciente para valorar si cumplían los criterios de Milán.

Se observó que en el grupo A de las 103 piezas analizadas, 61 (59,2%) cumplían los criterios de Milán mientras que en el grupo B, 27 (65,8%), sin objetivarse una diferencia significativa.

Del resto de pacientes que no cumplieron los criterios de Milán en el análisis del explante, en el grupo A, 23 (22,3%) cumplieron criterios de UCSF, mientras que en el grupo B fueron 7 (17%). El resto de pacientes en el análisis del explante, no cumplían ni Milán ni UCSF (figura 27).

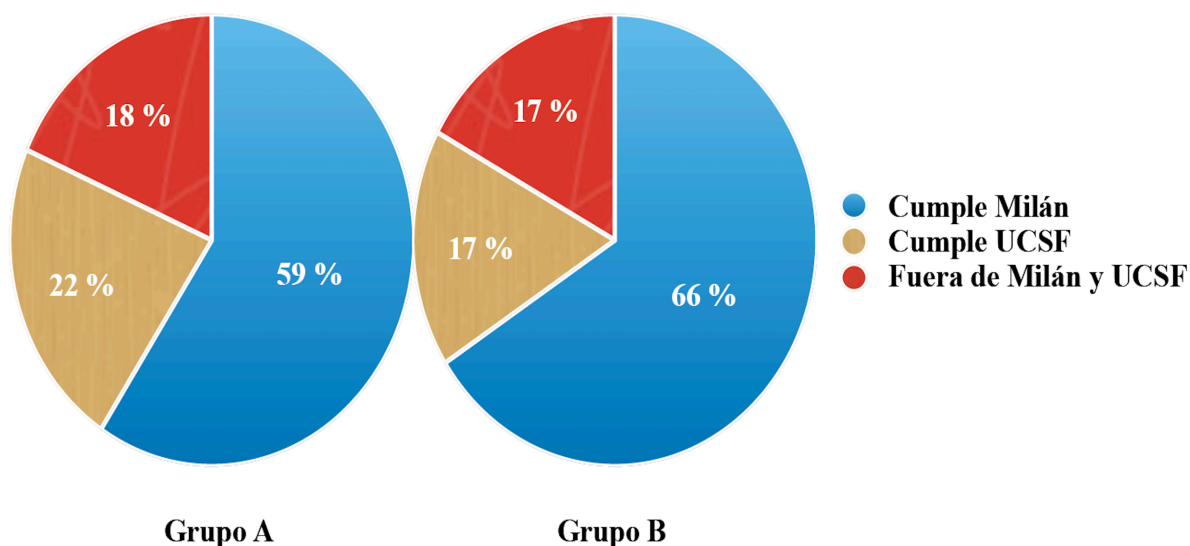


Figura 27. Cumplimiento de los criterios de Milán al analizar el explante

4.1.5. Características del procedimiento quirúrgico

4.1.5.1. Tiempo de isquemia

Tabla 31. Distribución de los tiempos de isquemia en ambos grupos

	Muestra (n=144)	Grupo A (n=103)	Grupo B (n=41)	p
Tiempo isquemia fría	380 ± 146	383 ± 156	371 ± 100	0,9
Tiempo isquemia caliente*	60 [55-75]	60 [55-75]	60 [50-75]	0,8

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

La media del tiempo de isquemia fría en el grupo A fue de 383 minutos mientras que en el grupo B de 371 minutos sin observarse diferencias entre ambos grupos. Asimismo, en cuanto a los tiempos de isquemia caliente la mediana fue de 60 minutos en ambos grupos. Tampoco se han observado diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 31).

4.1.5.2. Requerimiento transfusionales durante la cirugía

Los requerimientos transfusionales fueron mayores en el grupo B, observándose una asociación estadísticamente significativa, tanto en la transfusión de concentrado de hematíes como en el de plasma, de plaquetas y fibrinógeno (tabla 32). Asimismo, en cuanto a los concentrados de hematíes, mientras en el grupo A se requirieron una media de 5,7 concentrados, en el grupo B la media fue de 13,1 concentrados ($p = 0,002$). Por otro lado, en el grupo B se usó una mayor transfusión de concentrados de plasma, con una media de 16,5 concentrados, mientras que en el grupo A fue de 7,9 ($p = 0,001$).

Tabla 32. *Requerimientos transfusionales en ambos grupos*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	<i>p</i>
Concentrados hematíes	7,8 ± 5	5,7 ± 7	13,1 ± 15	<i>0,002</i>
Concentrados plasma	10,4 ± 8	7,9 ± 6,9	16,5 ± 14,1	<i>0,001</i>
Unidades de plaquetas	1,7 ± 1	1,4 ± 1,1	2,6 ± 1,9	<i>0,002</i>
Fibrinógeno (gr)	1,7 ± 2,6	1,2 ± 2,1	2,7 ± 3,5	<i>0,02</i>

En relación con el índice de McCluskey, la media en el grupo A fue de 2,12 puntos mientras que en el grupo B de 2,73 puntos, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p = 0,005$).

4.1.5.3. Reconstrucción de la vía biliar

En ambos grupos la técnica quirúrgica empleada con mayor frecuencia fue una coledoco-coledocostomía (C-C) sin tubo de Kehr, suponiendo su ejecución en el 92% de los pacientes del grupo A y en el 92% de los pacientes del grupo B, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,5$). En el resto de casos se realizó una coledoco-coledocostomía, pero en este caso con tubo de Kehr (tabla 33).

Tabla 33. Tipos de reconstrucción de la vía biliar

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
C-C sin Kehr	133 (92%)	95 (92%)	38 (92%)	0,5
C-C con Kher	11 (8%)	8 (8%)	3 (8%)	0,5

4.1.5.4. Variables relacionadas con la perfusión regional normotérmica

Tabla 34. Parámetros en bomba en los pacientes con DMCnc

Parámetros en bomba	Valores
Tiempo medio en bomba (min)	209 ± 43,4
Flujo medio en bomba (ml)	3846 ± 408
Plasmalyte (ml)*	1450 [1000 - 2000]
Voluvent (ml)*	500 [500 - 1000]
Manitol (ml)	227,9 ± 94,7
Bicarbonato (ml)	425 ± 142,1
Concentrados de hematíes (ml)*	250 [0 - 500]

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

Estas variables son aplicables únicamente al grupo B, por lo que se ha calculado la media de cada uno los requerimientos transfusionales y de cebado en bomba.

El tiempo medio en bomba o tiempo de NECMO fue de 209 minutos. Asimismo, se usó una mediana de 250 ml de concentrados de hematíes y de 1450 ml de Plasmalyte durante su mantenimiento en bomba (tabla 34).

4.1.6. Manejo y evolución después del trasplante

4.1.6.1. Fallo primario y disfunción del injerto

En la tabla 35 se muestra que la incidencia de fallo primario fue mayor en el grupo B, del 9,7% mientras que en el grupo A del 0,9%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,05$). Por otro lado, las tasas de disfunción del injerto fueron similares en ambos grupos y no se observaron diferencias significativas ($p = 0,1$).

Tabla 35. *Fallo primario y disfunción del injerto según el grupo de estudio*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	<i>p</i>
Fallo primario	5 (3,4%)	1 (0,9%)	4 (9,7%)	<i>0,05</i>
Disfunción del injerto	3 (2%)	2 (1,9%)	1 (2,4%)	0,1

4.1.6.2. Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria medida en días fue similar en ambos grupos sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos (figura 28).

Por otro lado, en cuanto al tiempo pasado exclusivamente en UCI, en el grupo A la mediana fue de 3 días [2 - 5,5], mientras que en el grupo B la mediana fue de 4 días [2,5 - 8], con valor de $p = 0,1$.

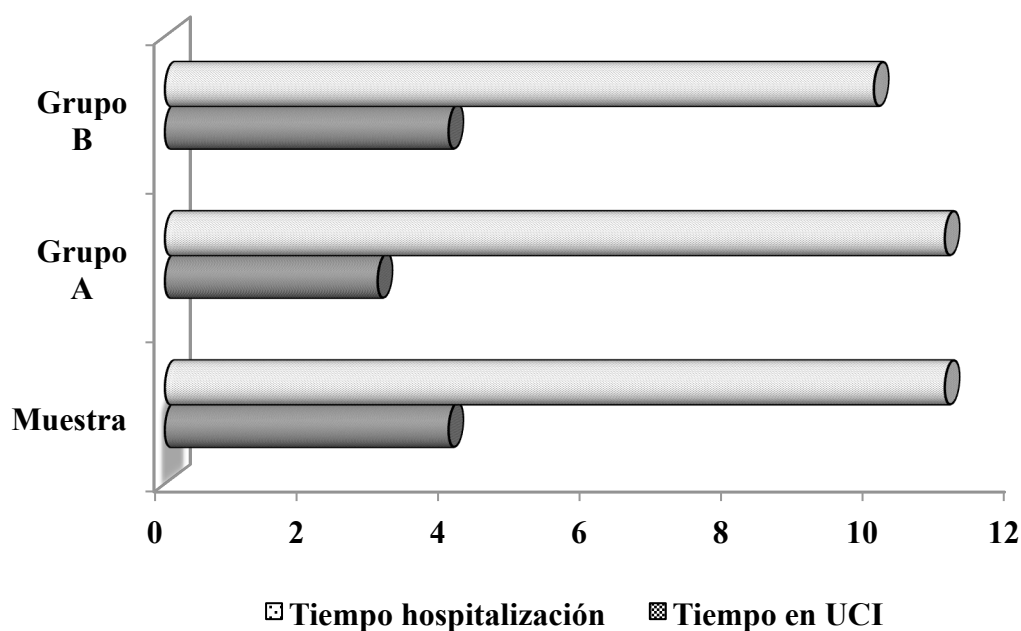


Figura 28. Distribución del tiempo de hospitalización según el grupo de estudio

4.1.6.3. Seguimiento analítico

Si analizamos los valores del 1º día postrasplante observamos una media de GOT de 1192 U/l en el grupo B significativamente mayor que la del grupo A, que fue de 472 U/l ($p = 0,02$). En cuanto al valor de GPT observamos algo parecido, la mediana del grupo A fue de 607 U/l mientras que el grupo B de 1105 U/l ($p = 0,02$). La albúmina también fue significativamente mayor en el grupo B. En el resto de los valores analíticos, no se observaron diferencias significativas (tabla 36).

Tabla 36. *Valores analíticos en el 1º día postrasplante*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
GPT (U/I)*	711 [344-1378]	607 [316-1268]	1105 [711-1981]	0,02
GOT (U/I)*	583 [257-1584]	472 [225-952]	1192 [514-2091]	0,02
GGT (U/I)*	58 [36-109]	65 [35-114]	56 [41-85]	0,2
Bilirrubina (mg/dl)*	1,6 [0,8-2,7]	1,5 [0,8-2,6]	2,2 [1,1-3,2]	0,06
AP (%)	68 ± 18,7	72 ± 17	53 ± 16	0,9
INR	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,6 ± 0,4	0,01
Plaquetas (x1000/μl)	63 ± 28	63 ± 30	63 ± 22	0,7
Albúmina (g/dl)	2,9 ± 0,5	2,8 ± 0,5	2,9 ± 0,4	0,01

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

Tabla 37. *Valores analíticos en el 5º día postrasplante*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
GPT (U/I)*	316 [219-499]	322 [198-501]	309 [429-559]	0,9
GOT (U/I)*	66 [43-99]	66 [44-106]	65 [32-87]	0,7
GGT (U/I)*	204 [125-393]	256 [122-410]	184 [125-312]	0,2
Bilirrubina (mg/dl)*	1,6 [0,7-1,9]	1,1 [0,7-1,9]	1 [0,7-1,8]	0,7
AP (%)	90 ± 14	89 ± 13	93 ± 15	0,3
INR	1,1 ± 0,1	1 ± 0,1	1 ± 0,1	0,3
Plaquetas (x1000/μl)	73 ± 39	79 ± 42	53 ± 22	0,02
Albúmina (g/dl)	2,9 ± 0,5	2,9 ± 0,5	2,8 ± 0,4	0,4

*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

En la tabla 37 se exponen los resultados analíticos del 5º día postrasplante. Observamos diferencias en cuanto a las cifras de plaquetas siendo la media de $53 \times 1000/\mu\text{l}$ en el grupo B, mientras que en el grupo A la media fue de $79 \times 1000/\mu\text{l}$ ($p = 0,02$). Del resto de valores analíticos, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En los resultados analíticos del 7º día postrasplante no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Asimismo, con respecto al día 1 postrasplante se observó una elevación de la GGT, con una distribución similar entre el grupo A y el B. (Tabla 38)

Tabla 38. *Valores analíticos en el 7º día postrasplante*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
GPT (U/I)*	183 [115-301]	194 [117-307]	165 [109-283]	0,5
GOT (U/I)*	48 [29-70]	48 [33-78]	37 [22-63]	0,3
GGT (U/I)*	240 [137-446]	266 [158-431]	191 [117-464]	0,1
Bilirrubina (mg/dl)*	2,7 [0,7-1,5]	1,1 [0,7-1,5]	0,9 [0,6-2,7]	0,4
AP (%)	92 ± 14	90 ± 13	95 ± 18	0,2
INR	$1,1 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	0,3
Plaquetas ($\times 1000/\mu\text{l}$)	111 ± 66	114 ± 59	101 ± 85	0,4
Albúmina (g/dl)*	2,9 [2,5-3,3]	2,8 [2,5-3,3]	3 [2,7-3,2]	0,5

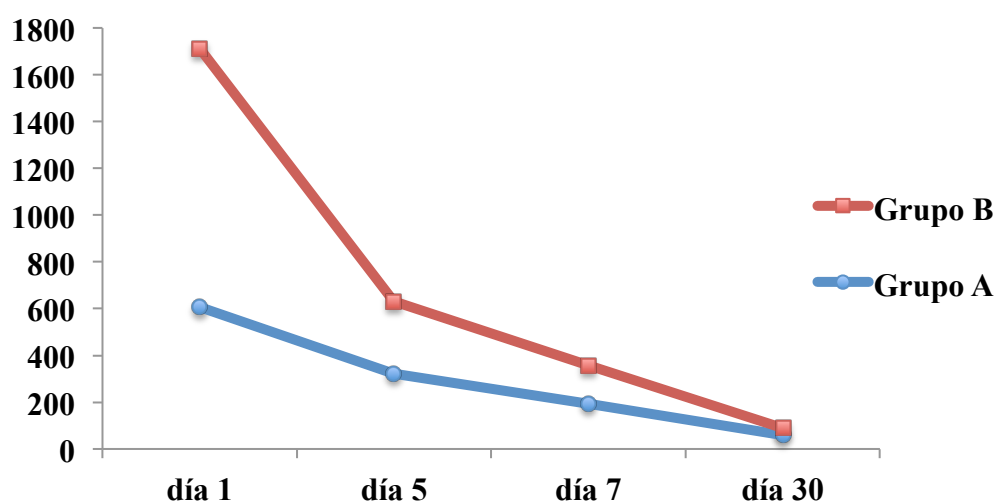
*Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

En el 30º día postrasplante llama la atención un descenso significativo en los valores de la GGT y de la bilirrubina en el grupo B con respecto al grupo A, siendo la media de bilirrubina en el grupo B de 0,6 mg/dl mientras que la media de GGT fue de 61 U/l. (Tabla 39)

Tabla 39. Valores analíticos en el 30º día postrasplante

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	<i>p</i>
GPT (U/I)*	55 [27-110]	58 [30-118]	30 [20-77]	0,09
GOT (U/I)*	25 [17-52]	31 [18-54]	17 [14-40]	0,1
GGT (U/I)*	116[65-256]	133 [82-283]	61 [56-202]	0,02
Bilirrubina (mg/dl)*	0,7 [0,5-1,1]	0,8 [0,5-1,1]	0,6 [0,4-0,8]	0,03
AP (%)*	94 [86-103]	94 [85-103]	96 [90-105]	0,4
INR*	1 [0,9-1,1]	1 [0,9-1,1]	1 [0,9-1,1]	0,3
Plaquetas (x1000/μl)	168 \pm 71	167 \pm 76	173 \pm 54	0,7
Albúmina (g/dl)*	3,7 [3,2-4]	3,8 [3,3-4,1]	3,8 [3,2-4]	0,2

*Variable con distribución normal: mediana [p25-p75]

**Figura 29.** Evolución de la GPT (U/l) en el postoperatorio

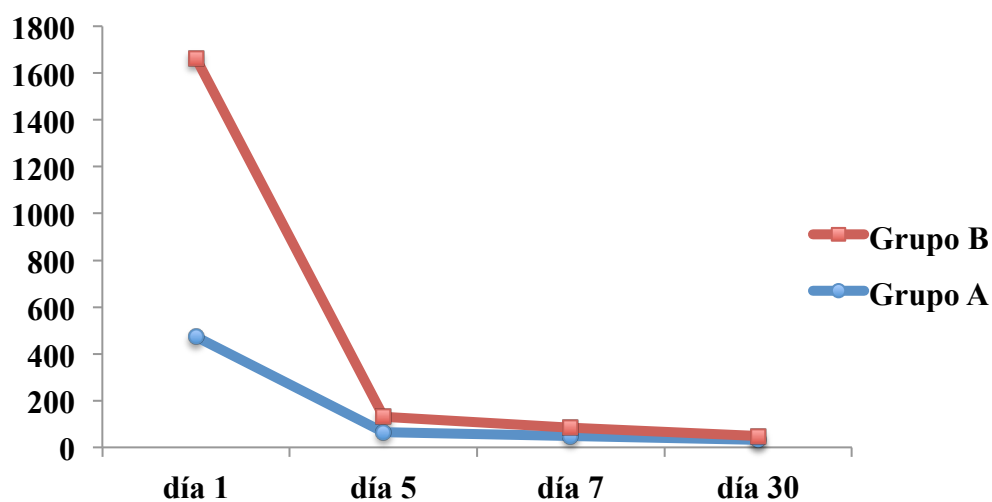


Figura 30. Evolución de la GOT (U/l) en el postoperatorio

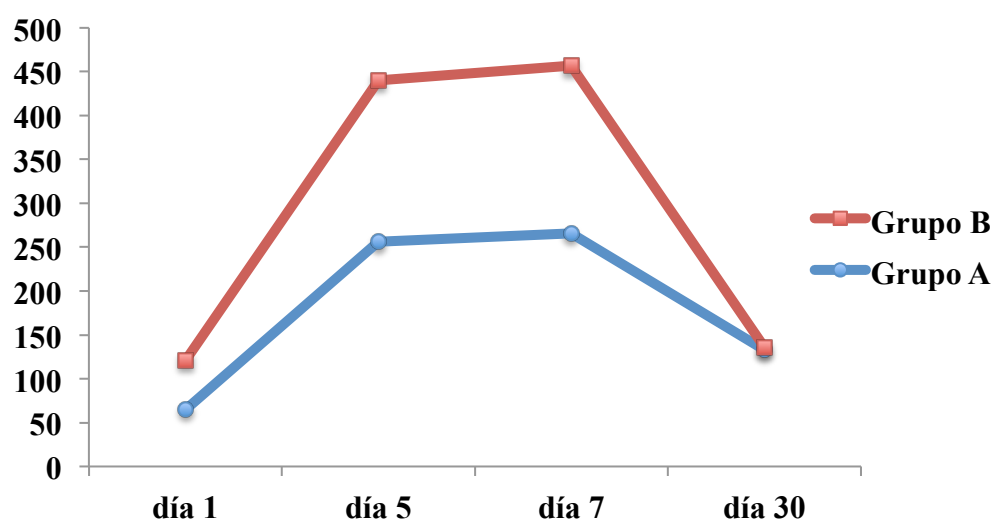


Figura 31. Evolución de la GGT (U/l) en el postoperatorio

En la figura 29, 30 y 31 se muestra la evolución de la GPT, GOT y GGT respectivamente en el 1º, 5º, 7º y 30º día posoperatorio. Además, observamos una elevación de GGT a partir del 1º día postrasplante en ambos grupos, manteniendo una meseta entre el 5º y el 7º día postrasplante, para un posterior descenso, retomando a valores cercanos a la normalidad en el 30º día postrasplante (figura 31).

4.1.6.4. Inmunosupresión

El inmunosupresor inicialmente más usado fue el tacrolimus, siendo su uso del 97,1% en el grupo A y 95,1% en el grupo B. En los pacientes que no se pudo usar el tacrolimus se usó la ciclosporina, aunque en un porcentaje mucho menor con respecto al tacrolimus, siendo del 2,9% en el grupo A mientras que en el grupo B se usó en un 4,8%. (Tabla 40)

Además, el régimen se acompañó del uso de micofenolato, siendo su administración del 41,7% en los pacientes del grupo A, mientras que en el grupo B fue del 43,9%, sin observarse diferencias significativas entre los grupos (tabla 40).

Tabla 40. *Régimen de inmunosupresión inicial*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Tacrolimus	139 (96,5%)	100 (97,1%)	39 (95,1%)	0,6
Ciclosporina	5 (3,4%)	3 (2,9%)	2 (4,8%)	0,2
mTOR	1 (0,7%)	1 (1%)	0	0,3
Micofenolato	61 (42,3%)	43 (41,7%)	18 (43,9%)	0,3

mTOR: mammalian target of Rapamycin.

Tabla 41. *Régimen de inmunosupresión al año del trasplante*

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Tacrolimus	117 (81,2%)	82 (79,6%)	35 (85,3%)	0,3
Ciclosporina	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0	0,7
mTOR	27 (18,8%)	21 (21,4%)	6 (14,7%)	0,3
Micofenolato	81 (56,2%)	56 (54,3%)	25 (61%)	0,3

mTOR: mammalian target of Rapamycin.

Dentro de los inmunosupresores al año del trasplante, el tacrolimus siguió siendo el más usado en ambos grupos. No obstante, se observó un aumento en el uso de los inhibidores

mTOR y del micofenolato con respecto a la inmunosupresión inicial. Asimismo, el mTOR se ha usado en el 14,7% de los pacientes del grupo B mientras que su uso en el grupo A fue mayor del 21,4%, aunque no se han observado diferencias estadísticas entre los grupos. La pauta de esteroides fue la misma en todos los casos según el protocolo del hospital. (Tabla 41)

4.1.6.5. Rechazo

No se han observado diferencias significativas en cuanto a la incidencia de rechazo agudo entre ambos grupos, siendo del 35,9% en el grupo A, mientras que en el grupo B fue del 31,7%. Los episodios de rechazo también tuvieron una distribución similar entre ambos grupos, siendo lo más frecuente no tener rechazo, seguido de tener solamente un episodio de rechazo. De esta forma, solamente el 23,3% de los pacientes tuvieron solamente un episodio de rechazo mientras en el grupo B, el 26,8%. Asimismo, la incidencia de rechazo crónico ha sido similar en ambos grupos, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,8$) (tabla 42).

Tabla 42. Distribución del rechazo agudo en los dos grupos de estudio

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Rechazo agudo	50 (34,7%)	37 (35,9%)	13 (31,7%)	0,2
Episodios de RA:				
• 0	94 (65,2%)	66 (64,1%)	28 (68,3%)	0,4
• 1	35 (24,3%)	24 (23,3%)	11 (26,8%)	0,4
• 2	12 (8,3%)	10 (9,7%)	2 (4,8%)	0,4
• 3	3 (2%)	3 (2,9%)	0	0,4
Rechazo crónico	4 (2,7%)	3 (2,9%)	1 (2,4%)	0,8

RA: Rechazo agudo

4.1.6.6. Trombosis de la arteria hepática

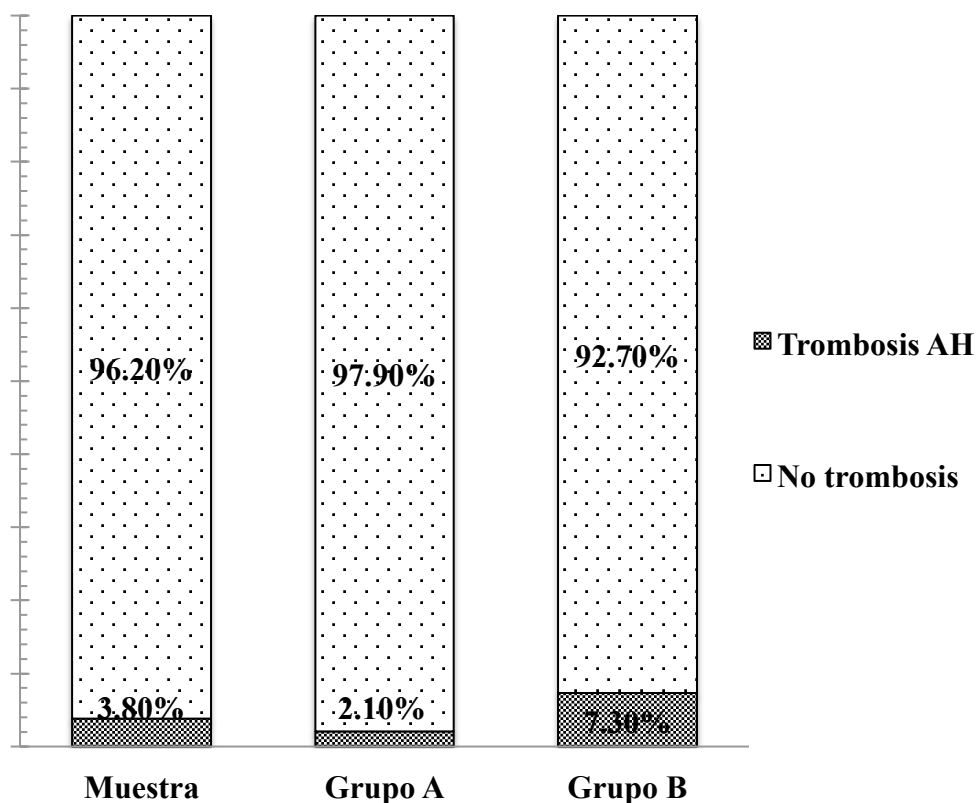


Figura 32. Distribución de la trombosis de AH en los grupos de estudio

La incidencia de trombosis de la arteria hepática fue superior en el grupo B, del 7,3% mientras que en el grupo A fue del 2%, aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,1$) (figura 32).

4.1.6.7. Complicaciones biliares

Del total de la muestra, 17 pacientes (11,8%) han tenido a lo largo de su evolución algún tipo de complicación biliar. En la figura 33 se expone la distribución según el grupo de estudio, observándose una mayor tasa de complicación biliar en el grupo B pero sin observarse diferencias significativas ($p = 0,06$).

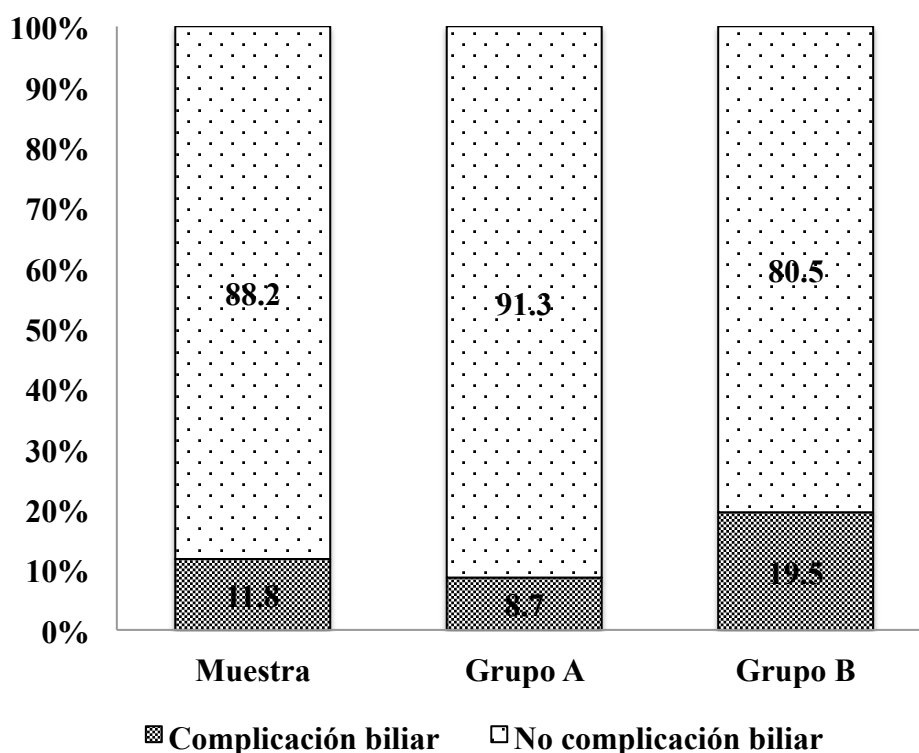


Figura 33. Distribución de la tasa de complicaciones biliares entre ambos grupos.

4.1.6.7.1. Colangiopatía isquémica

En la muestra del estudio se han diagnosticado 9 (6,2%) pacientes con colangiopatía isquémica, de los cuales 5 (12,2%) pertenecían al grupo B y 4 al grupo A (1%), sin observarse diferencias significativas (tabla 43).

Las colangiopatías isquémicas con debut precoz, es decir las que ocurrieron dentro del primer año postrasplante, fueron más frecuentes en ambos grupos. Asimismo, observamos que en el grupo B todos los diagnósticos de CI se produjeron en el primer año postrasplante. La CTPH fue el procedimiento más realizado tanto para diagnosticar como para realizar una dilatación de la estenosis, con colocación de catéter interno-externo. En un caso del grupo B se requirió la realización de una hepaticoyeyunostomía como solución definitiva a la CI. En todos los casos de la muestra se observó una resolución de la patología biliar.

Tabla 43. Distribución de colangiopatía isquémica entre ambos grupos

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Colangiopatía isquémica:	9 (6,2%)	4 (3,8%)	5 (12,2%)	0,07
• Precoz (< 1 año)	8 (5,5%)	3 (2,9%)	5 (12,2%)	0,3
• Tardía (>1 año)	1 (0,7%)	1 (1%)	0	0,3
Diagnóstico y tratamiento:				
• CTPH	9 (6,2%)	4 (3,8%)	5 (12,2%)	0,3
- Día primera sesión	223 [71-480]	218 [25-815]	223 [111-338]	0,9
- Día última sesión	339 [177-921]	480 [78-1287]	339 [239-790]	0,9
- Número de sesiones	3 [2-9]	3 [2-5]	5 [2-10]	0,1
• CPRE	1 (0,7%)	1 (1%)	0	0,8
• Hepático-yeyunostomía	2 (1,3%)	1 (1%)	1 (2,4%)	0,07
Necesidad de prótesis	5 (3,4%)	2 (1,9%)	3 (7,3%)	0,001
Resolución	9 (6,2%)	4 (3,8%)	5 (12,2%)	0,3

CTPH: colangiografía trans-parieto hepática, CPRE: colangiografía pancreática retrógrada endoscópica.

4.1.6.7.2. Estenosis de la anastomosis

En cuanto a la estenosis de la anastomosis, no se observaron diferencias entre ambos grupos pero sí se observó mayor incidencia en el grupo B (12,2%). (Tabla 44)

Tabla 44. Estenosis de la anastomosis y tratamiento realizado

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Estenosis anastomosis:	10 (6,9%)	5 (4,8%)	5 (12,2%)	0,1
- CTPH	9 (6,2%)	4 (3,8%)	5 (12,2%)	0,01
- Hepático-yeyunostomía	3 (2,1%)	1 (0,9%)	2 (4,8%)	0,01

CTPH: colangiografía trans-parieto hepática.

El 6,2% de los pacientes requirieron una CTPH para diagnosticar y tratar esta complicación. En 3 casos no fue suficiente y se requirió la realización de una hepático-yeyunostomía, siendo de forma significativamente más frecuente su realización en los pacientes del grupo B (tabla 44).

4.1.6.8. Recidiva del tumor

La tasa de recidiva fue igual en las dos muestras, siendo del 7,7% en el grupo A mientras que en el grupo B fue del 7,1%, sin observarse diferencias entre ambos grupos. La recidiva llegó antes en los pacientes del grupo B, siendo de 12 meses su mediana hasta la recidiva mientras que en el grupo A fue de 33 meses, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,9$). Los sitios de recidiva más frecuentes fueron el hígado y el sistema óseo. El 3,8% de los pacientes del grupo A fallecieron a consecuencia de la recidiva, mientras que en el grupo B solamente un 2,4% (tabla 45).

Tabla 45. Características de la recidiva del tumor según el grupo de estudio

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Recidiva tumor	11 (7,6%)	8 (7,7%)	3 (7,1%)	0,5
Tiempo hasta recidiva (meses)*	33 [12-48]	33 [3-48]	12 [12-90]	0,9
Sitio de recidiva:				
• Hígado	4 (2,7%)	2 (1,9%)	2 (4,8%)	
• Huesos	4 (2,7%)	3 (2,9%)	1 (2,4%)	0,1
• Pulmón	3 (2,1%)	3 (2,9%)	0	
Muerte por recidiva	5 (3,4%)	4 (3,8%)	1 (2,4%)	0,5

* Variable con distribución no normal: mediana [p25-p75]

4.1.6.9. Causas de retrasplante

El 4,1% del total de pacientes requirieron un retrasplante, correspondiendo el 12,1% al grupo B, observándose además diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 46). La causa más frecuente de retrasplante tanto en el grupo B como en el grupo A ha sido el FPI.

Tabla 46. Causas de retrasplante

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Retrasplante	6 (4,1%)	1 (0,9%)	5 (12,1%)	0,02
• FPI	5 (3,4%)	1 (0,9%)	4 (9,7%)	
• CI	1 (0,7%)	0	1 (2,4%)	

4.1.6.10. Complicaciones según la escala de Dindo-Clavien

En la tabla 47 se muestra la distribución de las complicaciones según la escala de Dindo-Clavien, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos. Así, la complicación más frecuente fue la tipo II en ambos grupos.

Tabla 47. Complicaciones según la escala de Dindo-Clavien

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
Escala Dindo-Clavien				
• I	0	0	0	-
• II	96 (66,6%)	72 (70%)	24 (58,6%)	0,1
• IIIa	9 (6,2%)	8 (7,7%)	1 (2,4%)	0,4
• IIIB	6 (4,2%)	3 (3%)	3 (7,3%)	0,3
• IVa	18 (12,5%)	13 (12,6%)	5 (12,2%)	0,8
• IVb	5 (3,5%)	2 (2%)	3 (7,3%)	0,1
• V	10 (7%)	5 (4,7%)	5 (12,2%)	0,1

4.1.6.11. Causas de éxitus

El éxitus ocurrió en el 28,5% de la muestra, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,2$). Como causas más frecuentes destacaron las complicaciones infecciosas, siendo las más importantes las de origen biliar. La segunda causa más frecuente de éxitus en ambos grupos fue la recidiva del VHC (tabla 48).

Tabla 48. Causas de éxitus en el seguimiento

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	<i>p</i>
Éxitus:	41 (28,5%)	25 (24,2%)	16 (39%)	0,2
• Complicaciones infecciosas	14 (34%)	8 (32%)	6 (37,5%)	
- Sepsis biliar	5 (12,2%)	2 (8%)	3 (18,8%)	
• Recidiva VHC	9 (22%)	7 (28%)	2 (12,6%)	
• Complicaciones C-V	5 (12,3%)	4 (16%)	1 (6,2%)	
• Recidiva CHC	5 (12,3%)	4 (16%)	1 (6,2%)	
• Complicaciones respiratorias	4 (9,8%)	2 (8%)	2 (12,6%)	
• Fallo primario	1 (2,4%)	0	1 (6,2%)	
• Trombosis arterial	1 (2,4%)	0	1 (6,%)	
• Rechazo agudo grado III	1 (2,4%)	0	1 (6,2%)	
• Hepatitis colestásica	1 (2,4%)	0	1 (6,2%)	

C-V: Cerebro-vasculares. CHC: carcinoma hepatocelular

En la figura 34 se muestran las principales causas de éxitus y su distribución por grupos.

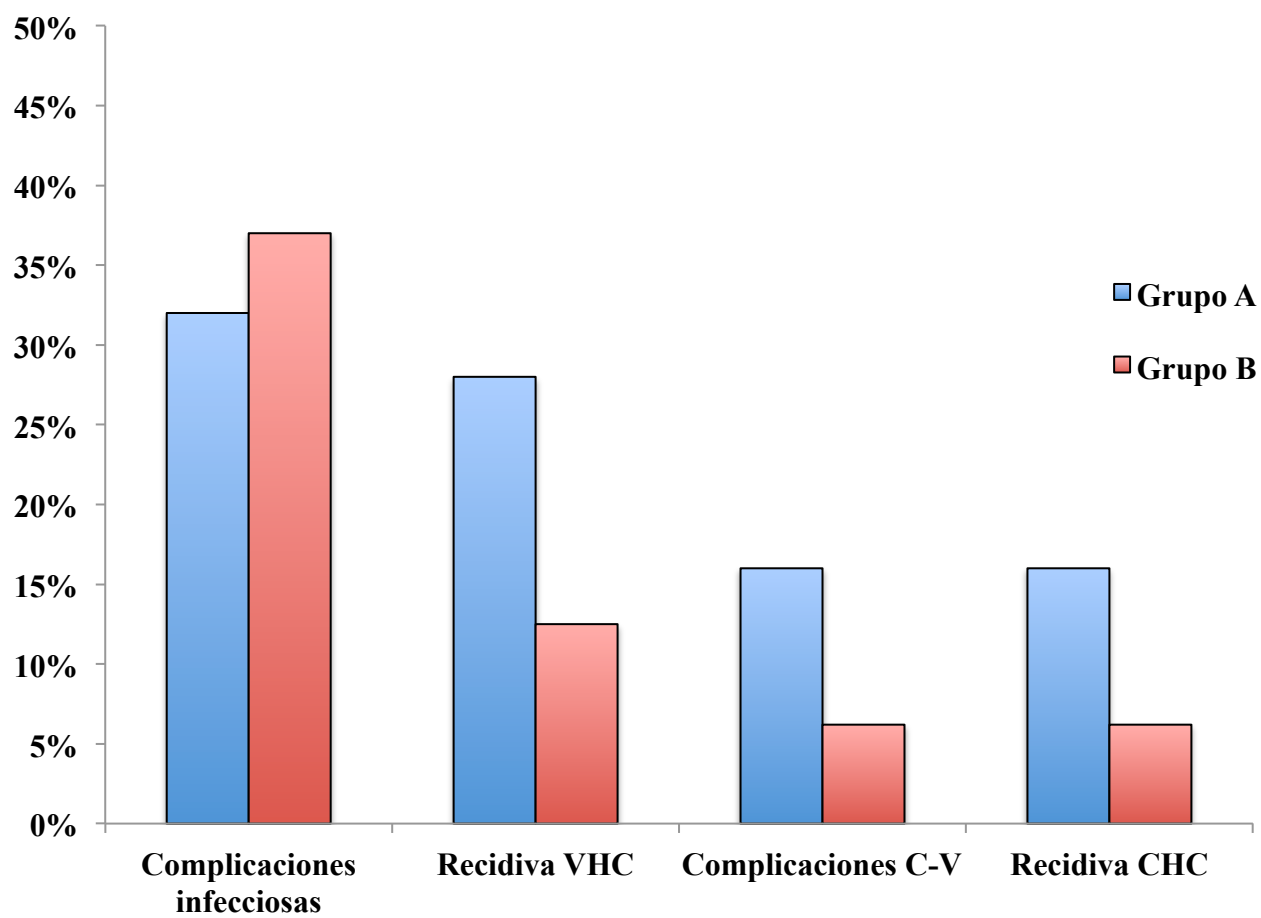


Figura 34. *Causas principales de éxitus*

4.2. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

4.2.1. Análisis de la supervivencia global

Tras un seguimiento medio global de los pacientes de la serie de 49 ± 37 meses, tuvieron lugar 41 (28,5%) éxitos. Siendo la supervivencia global del 71,3%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 81%, 79% y 70%, respectivamente (figura 35).

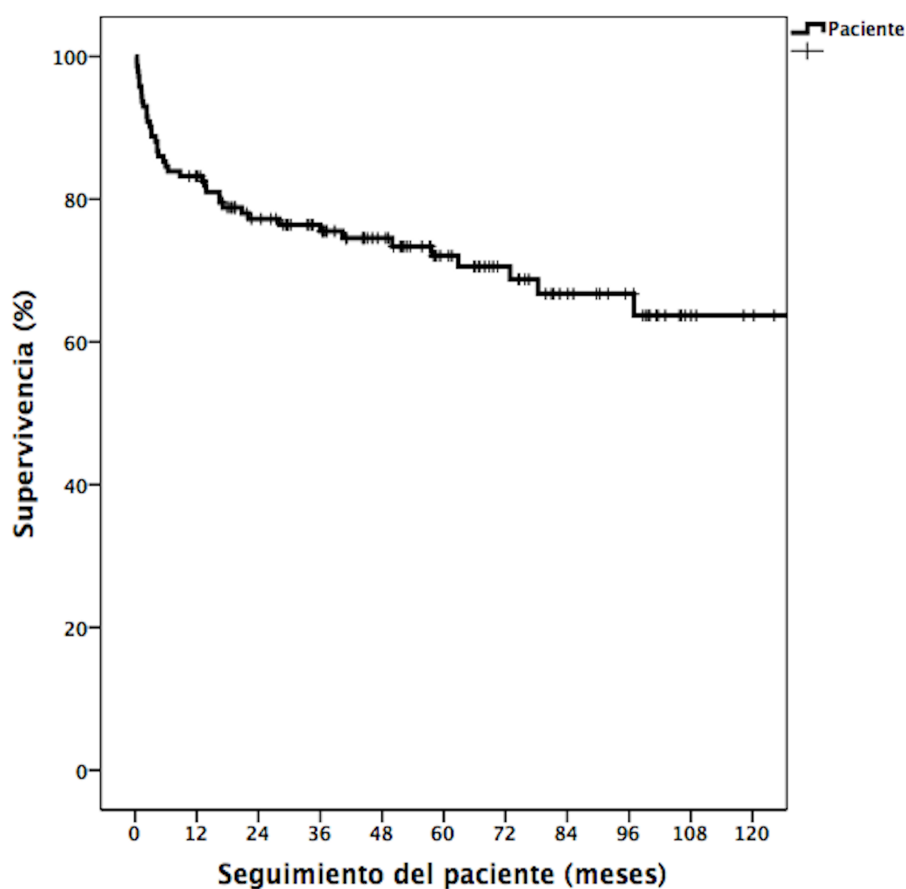


Figura 35. Supervivencia global del paciente

Por otro lado el seguimiento medio global del injerto fue de 46 ± 36 meses, con una pérdida de 47 (32,6%) injertos durante el seguimiento.

La supervivencia global del injerto fue del 67,8%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 79%, 72% y 67% respectivamente (figura 36).

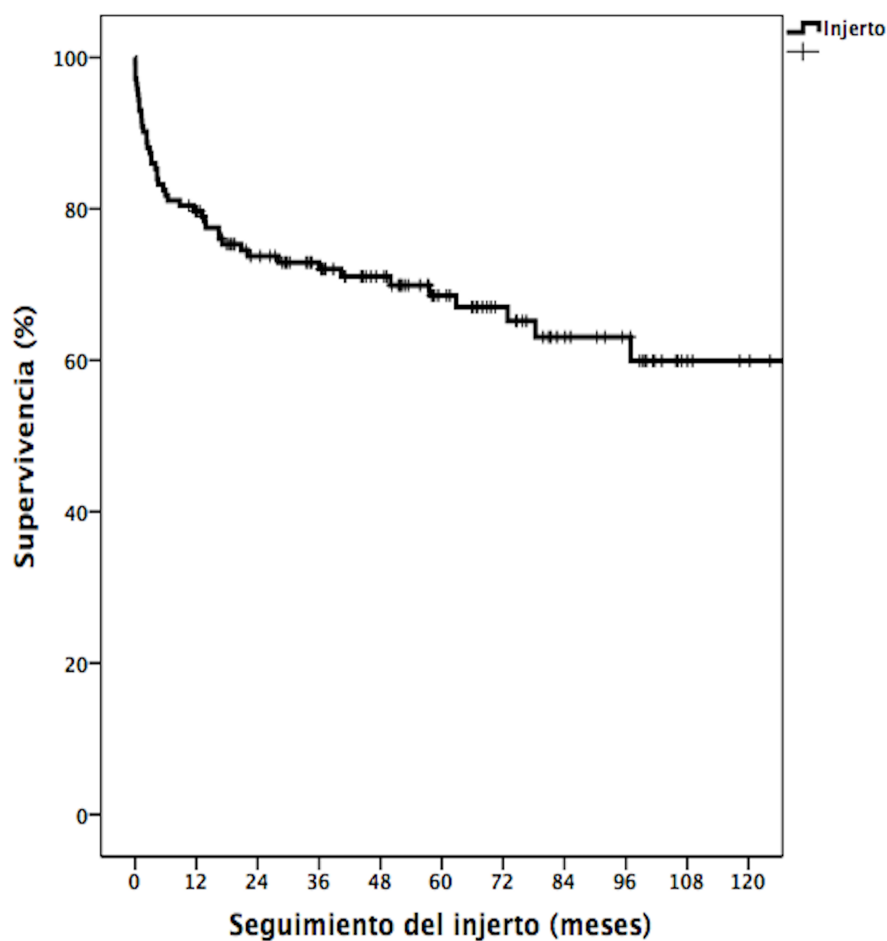


Figura 36. *Supervivencia global del injerto*

4.2.2. Análisis de la supervivencia actuarial del paciente

El seguimiento medio del paciente en el grupo A fue de 48 ± 34 meses, mientras que en el grupo B fue de 52 ± 44 meses.

No se han observado diferencias entre ambos grupos en la supervivencia del paciente (tabla 49). Asimismo, la supervivencia al año en el grupo A fue del 85% mientras que en el grupo B fue del 72% (figura 37). Se observa un descenso en las supervivencias de ambos grupos a los 5 años, pero manteniendo similares proporciones ($p = 0,2$).

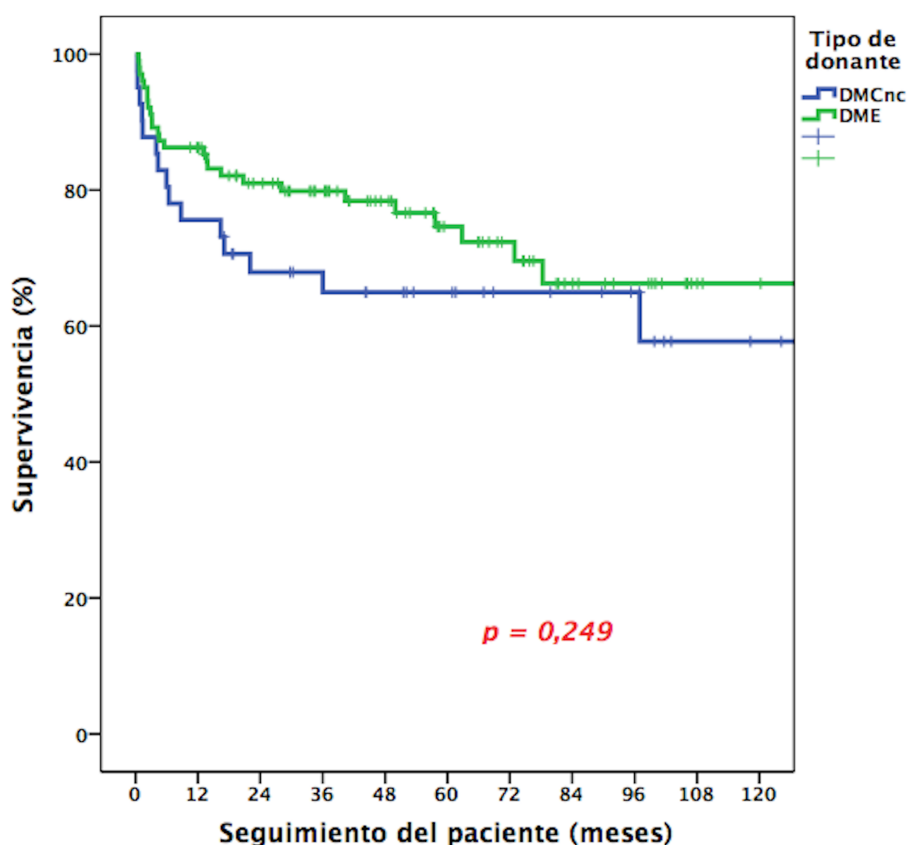


Figura 37. Supervivencia del paciente según el grupo de estudio

Tabla 49. Supervivencia actuarial del paciente

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	<i>p</i>
• 1 año	82%	85%	72%	0,249
• 3 años	75%	78%	65%	
• 5 años	70%	72%	61%	

4.2.3. Análisis de la supervivencia actuarial del injerto

Según el grupo de estudio, el seguimiento medio del injerto fue de 48 ± 34 meses en el grupo A y de 43 ± 41 meses en el grupo B.

Se observó una diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la supervivencia del injerto siendo significativamente menor en el grupo B ($p = 0,02$) (tabla 50).

La supervivencia del injerto al año en el grupo A fue del 84% mientras que en el grupo B fue del 65%. Estas diferencias se mantuvieron también al tercer año aunque al quinto año las diferencias fueron menores entre ambas supervivencias; de esta forma la supervivencia al quinto año en el grupo A fue del 71% mientras que en el grupo B fue del 58% (figura 38).

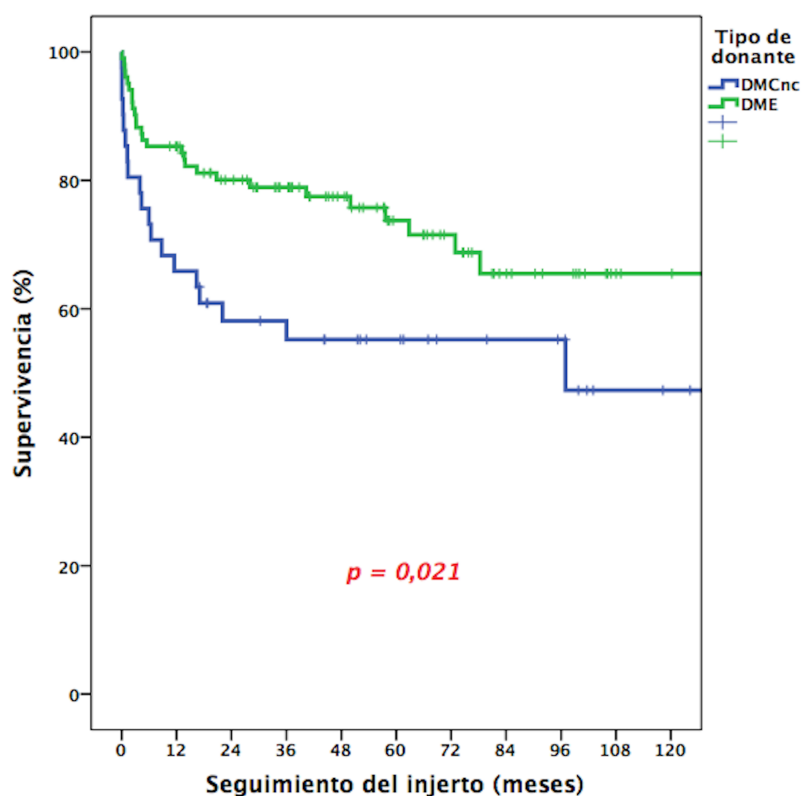


Figura 38. Supervivencia del injerto según el grupo de estudio

Tabla 50. Supervivencia actuarial del injerto

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	p
• 1 año	79%	84%	65%	
• 3 años	72%	77%	58%	0,012
• 5 años	67%	71%	58%	

4.2.4. Análisis de la supervivencia libre de enfermedad

Atendiendo a la supervivencia libre de enfermedad, ésta ha sido similar en ambos grupos, sin existir diferencias estadísticamente significativas (tabla 51). A los 5 años el 82% de los pacientes del grupo B no habían experimentado recidiva, mientras que en el grupo A, fueron el 79% de los pacientes ($p=0,75$) (figura 39).

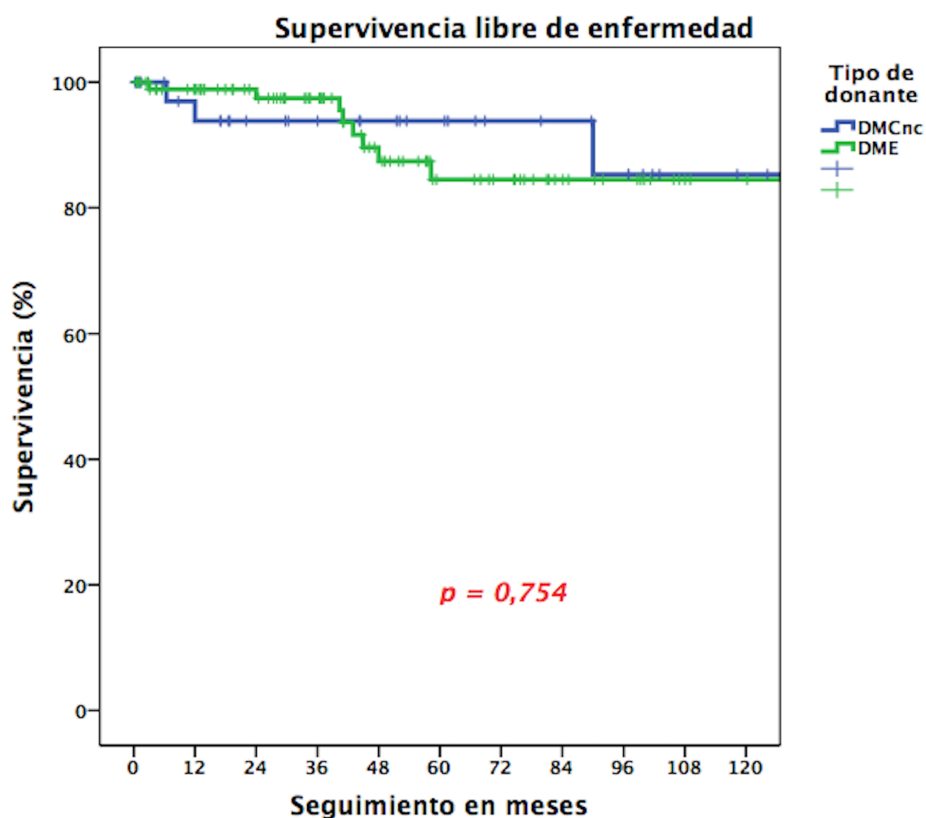


Figura 39. Supervivencia libre de enfermedad según el grupo de estudio.

Tabla 51. Supervivencia libre de enfermedad según el grupo de estudio

	Muestra (n = 144)	Grupo A (n = 103)	Grupo B (n = 41)	<i>p</i>
Supervivencia libre de recidiva:				
• 1 año	99%	98%	91%	0,754
• 3 años	96%	95%	79%	
• 5 años	95%	82%	79%	

4.2.5. Análisis de la supervivencia excluyendo los FPI

Si analizamos la supervivencia del injerto excluyendo los FPI del injerto obtenemos supervivencias mejores, sin observar diferencias significativas entre ambos grupos. La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años en el grupo A ha sido del 82%, 79% y 70% respectivamente, mientras que en el grupo B ha sido del 70%, 62% y 61% respectivamente ($p = 0,126$) (figura 40).

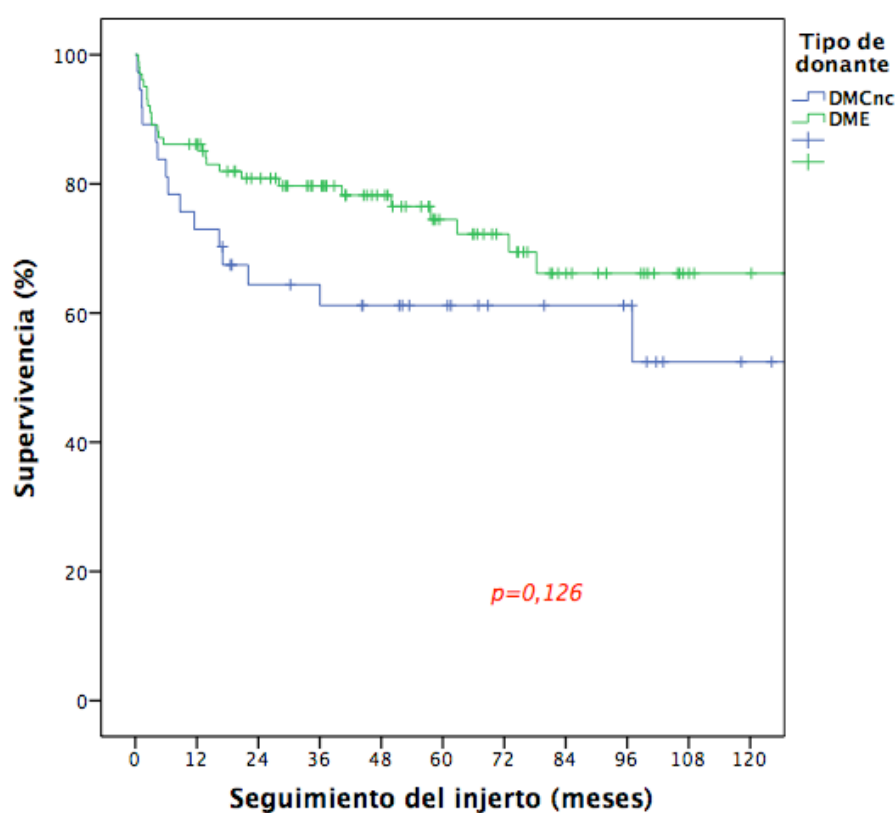


Figura 40. *Supervivencia del injerto excluyendo los FPI*

4.3. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE MEDIANTE UN MODELO AJUSTADO DE REGRESIÓN DE COX

Cuando comparamos la supervivencia del paciente en relación al tipo de injerto empleado, observamos que no existen diferencias significativas. La variable tipo de donación (DMCnc

vs DME) presenta un HR de 1,28 con un intervalo de confianza al 95% (0,67 - 2,42) y un valor de $p = 0,44$.

Mediante la aplicación de un modelo de regresión de Cox, en función de la supervivencia del paciente, hemos analizado todas aquellas variables en las que hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas y en aquellas variables en las que aún sin encontrar diferencias significativas, consideramos que son relevantes a la hora de analizar su impacto sobre la supervivencia del paciente, ajustando cada una de ellas a la variable “tipo de donación”, para de esta forma obtener un HR y determinar el impacto de las diferentes variables estudiadas en la supervivencia del paciente.

4.3.1. Características del receptor

De todas las características del receptor analizadas en el análisis de regresión, encontramos asociación entre la supervivencia del paciente y la edad al trasplante del receptor. El resto de las variables no tuvieron ningún impacto sobre la supervivencia. (Tabla 52)

Tabla 52. *Modelo de regresión de la supervivencia del paciente ajustado por la variable tipo de donación y cada una de las características del receptor*

	HR	IC (95%)	<i>p</i>
Cirrosis enólica	0,56	(0,26-1,23)	0,15
VHC (+)	1,28	(0,62-2,63)	0,49
IR al mes postrasplante	1,2	(0,44-3,27)	0,72
Edad al trasplante	1,05	(1,01-1,1)	0,02
MELD	1,01	(0,95-1,05)	0,91

*IR: insuficiencia renal

4.3.2. Características del tumor

En la tabla 53, observamos los resultados del análisis multivariante con las características del tumor. La recidiva del tumor en el periodo postrasplante y la terapia puente se relacionaron con una menor supervivencia del paciente.

Tabla 53. *Modelo de regresión de la supervivencia del paciente ajustado por la variable tipo de donación y las características del tumor*

	HR	IC (95%)	p
Terapia puente	2,87	(1,31-6,28)	0,008
AFP al diagnóstico	0,99	(0,96-1,01)	0,5
Infraestadificación	1,11	(0,45-2,16)	0,81
Recidiva postrasplante	4,41	(1,89-10,27)	0,001

*AFP: Alfafetoproteína

4.3.3. Modelo multivariable de regresión de Cox

Utilizando los resultados de la regresión de Cox y tomando solamente las variables en las que el valor de p fue estadísticamente significativo, se ha realizado un modelo multivariable para analizar cuáles de las variables analizadas fueron factores predictores de fallecimiento del paciente independientes del resto de parámetros analizados.

Dentro del análisis entraron las siguientes variables:

- Edad del paciente al trasplante
- Realización de terapia puente en LETH
- Recidiva del tumor en el postrasplante

Tabla 54. *Modelo multivariable para la supervivencia del paciente mediante regresión de Cox*

	HR	IC (95%)	p
Edad al trasplante	1,06	(1,01-1,12)	0,03
Recidiva postrasplante	2,58	(1,01-6,67)	0,05
Terapia puente	2,5	(1,12-5,55)	0,02

Las variables de la tabla 54 tuvieron un impacto directo sobre la supervivencia del paciente. Independientemente del tipo de donación observamos que existe un riesgo dos veces mayor de fallecimiento del paciente si éste recibe un tratamiento locorregional estando en lista de espera. La recidiva en el postrasplante presenta un riesgo cuatro veces mayor de fallecimiento del paciente con respecto a los pacientes que no presentan recidiva.

4.4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO MEDIANTE UN MODELO AJUSTADO DE REGRESIÓN DE COX

Cuando analizamos la supervivencia del injerto hepático en relación con el tipo de donación, observamos que no existen diferencias significativas. La variable tipo de donación (DME vs DMCnc) presenta un HR de 1,61 con un intervalo de confianza al 95% (0,89 - 2,91) y un valor de $p = 0,109$.

Mediante la aplicación de un modelo de regresión de Cox, en función de la supervivencia del injerto, hemos analizados todas aquellas variables en las que hemos encontrado diferencias significativas durante el análisis bivalente y aquellas que aún sin encontrar diferencias significativas consideramos que son relevantes a la hora de analizar su impacto sobre la supervivencia del injerto, ajustando cada una de ellas a la variable tipo de donación, para de esta forma obtener un HR y determinar el impacto de las diferentes variables estudiadas en la supervivencia del injerto hepático.

4.4.1. Características del receptor

En la tabla 55 observamos como la edad al trasplante del receptor se relaciona con una menor supervivencia del injerto. El resto de variables no presentan ningún impacto en la supervivencia del injerto.

Tabla 55. *Modelo de regresión de la supervivencia del injerto ajustado por la variable tipo de donación según variables del receptor*

	HR	IC (95%)	p
Cirrosis enólica	0,77	(0,39-1,54)	0,47
VHC (+)	0,77	(0,41-1,45)	0,42
IR al mes postrasplante	2,06	(0,85-4,98)	0,1
Edad al trasplante	1,04	(1,002-1,08)	0,037
MELD	1,001	(0,95-1,04)	0,97

*IR: Insuficiencia renal

4.4.2. Características del tumor

Si nos fijamos en las variables inherentes al tumor, observamos una mayor probabilidad de pérdida del injerto si hay una recidiva postrasplante. La esteatosis del donante se observa que ha sido un factor protector para la supervivencia del receptor cuando se tienen en cuenta los injertos con leve esteatosis en comparación con los que presentan esteatosis moderada o grave (tabla 56).

Tabla 56. *Modelo de regresión de la supervivencia del injerto ajustado por la variable tipo de donación según variables del tumor*

	HR	IC (95%)	p
Terapia puente	1,91	(0,95-3,83)	0,069
AFP al diagnóstico	1,002	(0,99-1,01)	0,6
Infraestadificación	0,98	(0,42-2,26)	0,96
Esteatosis donante	0,07	(0,006-0,83)	0,035
Recidiva postrasplante	3,59	(1,56-8,23)	0,002

*AFP: Alfafetoproteína

4.4.3. Modelo multivariable de regresión de Cox

Utilizando los resultados de la regresión de Cox y tomando únicamente las variables en las que el valor de p fue estadísticamente significativo, hemos realizado un modelo multivariable para identificar cuáles de las variables analizadas fueron factores predictores de pérdida del injerto independientes del resto de parámetros evaluados.

Dentro del análisis entraron las siguientes variables:

- Recidiva postrasplante
- Edad del paciente al trasplante

La variable recidiva del tumor tiene un HR de 2,4 aunque no alcanza la significación estadística, al ser la $p = 0,058$ (tabla 57).

Tabla 57. *Modelo multivariable para la supervivencia del injerto mediante regresión de Cox*

	HR	IC (95%)	P
Edad al trasplante	1,04	(0,99-1,10)	0,079
Recidiva del tumor	2,43	(0,97-6,12)	0,058

4.5. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA

Al analizar los factores que influyen en la recidiva de la enfermedad en el análisis multivariable se ha observado que los pacientes a los cuales se les realiza QETA en lista de espera de trasplante hepático presentan un riesgo cuatro veces mayor de fallecer en el postrasplante. Factores atribuibles a las características del tumor en el explante no se han relacionado con mayor porcentaje de recidiva. Asimismo se ha observado que el tipo de injerto usado no influye en la recidiva del tumor (tabla 58).

Tabla 58. Factores de recidiva del CHC

Factor de recidiva	OR	p	IC 95%
DMCnc	0,906	0,889	(0,19-3,33)
QETA	4,216	0,041	(1,15-20,06)
RF	0,088	0,162	(0,01-0,89)
Cumple criterios Milán	0,636	0,689	(0,09-12,65)
Cumple criterios UCSF	1,529	0,621	(0,21-7,32)
Tratamiento locorregional	2,955	0,179	(0,72-19,98)
Grado de diferenciación	0,175	0,745	(0,01-3,96)
Invasión vascular	0,362	1,5	(0,06-20,46)
AFP entrada lista	0,979	0,475	(0,89-1,00)
Número de nódulos	1,135	0,634	(0,59-1,82)
Tamaño de nódulos	1,203	0,373	(0,77-1,78)
Lesión de mayor tamaño	1,202	0,535	(0,65-2,12)
Tiempo en lista de espera	0,997	0,351	(0,99-1,00)
Relación leucocito/neutrófilo	0,115	0,394	(0,00-4,68)

*QETA: Quimioembolización transarterial. RF: Radiofrecuencia. UCSF: University California, San Francisco

4.5.1. Modelo multivariable de regresión de Cox

Tabla 59. Modelo multivariable para los factores de recidiva del CHC

	OR	IC	p
QETA	3,93	(1,05-18,96)	0,045
Radiofrecuencia	0,17	(0,01-0,98)	0,103

*QETA: Quimioembolización transarterial

Se ha realizado un modelo multivariable incluyendo las variables que influyeron en la recidiva en el análisis multivariable, mediante una p significativa o un valor cercano a la significación (tabla 59).

En la tabla 59 se observa como la realización de QETA en LE implica 3 veces más riesgo de recidiva del tumor en el período postrasplante.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El CHC es la neoplasia primaria más frecuente del hígado y la sexta a nivel mundial^{3,4}, relacionándose su prevalencia con los factores de riesgo asociados a esta enfermedad. La supervivencia media a largo plazo se ha duplicado en las dos últimas décadas como consecuencia de un diagnóstico precoz y de los avances en el tratamiento quirúrgico. Tanto la resección hepática como el trasplante hepático son las dos modalidades terapéuticas curativas del CHC. El trasplante hepático es considerado la mejor terapia, al ser capaz de ofrecer tanto un tratamiento para la cirrosis subyacente como para el tumor hepático en sí.

Sin embargo, debido a la escasez de donantes, existe un mayor tiempo en lista de espera, que ocasiona la progresión tumoral y que condiciona la salida de los pacientes de la lista de espera de trasplante o el éxitus⁸⁷. Una de las estrategias propuestas para evitar la desproporcionalidad entre oferta y demanda ha sido el empleo de donantes marginales, como por ejemplo los donantes mayores de 70 años, los que tienen mayor grado de esteatosis, aquellos que son VHC+ o los procedentes de DMCnc. En nuestro centro se publicó una serie de 50 pacientes donde se usaron injertos procedentes de donantes ≥ 70 años, siendo la supervivencia del paciente a 1 y 5 años de 76% y 62,9% respectivamente¹⁰⁶. En la actualidad la serie de donantes > 70 años utilizados en TH supera la cifra de 200.

En estudios previos se ha sugerido que el uso de un injerto procedente de DMCnc en un paciente con CHC, al igual que el uso de otros tipos de injertos marginales, puede afectar de forma adversa la supervivencia del paciente y la supervivencia libre de enfermedad debido a que el fenómeno de hipoxia e isquemia-reperfusión que sufre el donante podrían favorecer la formación de micrometástasis¹²⁴.

En este estudio se pretende evaluar la supervivencia y la recidiva libre de enfermedad utilizando DMCnc (IIa) frente a DME para TH por CHC, siendo este el primer estudio mundial que realiza dicha comparación.

Al analizar las características de los donantes, se ha observado que los donantes del grupo B (DMCnc-IIa) tienen una edad significativamente menor que los del grupo A (DME), debido a que en el grupo B el límite de edad para la donación está en 55 años, mientras que los donantes del grupo A en nuestro centro no tienen un límite de edad, empleándose incluso donantes nonagenarios, si bien es cierto que en este trabajo hemos excluido los donantes mayores de 70 años para evitar el sesgo. En estudios previos se ha observado que la edad del donante mayor de 60 años y el tiempo de isquemia fría mayor de 10 horas se asociaron con peores resultados oncológicos en pacientes que se trasplantaron por CHC^{84,172}. En nuestra serie no se ha observado relación entre los donantes mayores de 60 años y la recidiva del CHC. Además, en ningún receptor de la serie se han superado las 8 horas de isquemia fría.

En los donantes del grupo B la causa de muerte fue mayoritariamente de tipo cardíaca, mientras que en el grupo A fue la neurológica de origen vascular, todo ello debido a las características de los donantes en DMCnc que habitualmente fallecen de forma súbita por traumatismos o por problemas cardíacos, además de ocurrir generalmente estos eventos en pacientes jóvenes. En cuanto a la situación hemodinámica de los donantes del grupo B se ha observado un uso significativamente mayor de noradrenalina y desmopresina durante las maniobras de resucitación extrahospitalaria, sin observarse relación en nuestro estudio con la supervivencia del injerto o con una mayor tasa de colangiopatía isquémica, aunque estudios previos si han demostrado una mayor incidencia de complicaciones biliares y una menor supervivencia del injerto a largo plazo¹⁷³. En cuanto a la transfusión de hemoderivados, los donantes del grupo A requirieron una mayor transfusión que los DMCnc para mantener la hemostasia adecuada; ello debido a que los donantes del grupo A pasaron mayor tiempo en UCI en comparación con los del grupo B, convirtiéndose en unos donantes “crónicos”. Además, los pacientes politransfundidos suelen ser rechazados en la DMCnc, porque la politransfusión en estos donantes implicaría un mayor estrés isquémico en el órgano¹⁷³. En

ningún caso se ha observado alguna relación de la supervivencia del paciente con el CHC o con la tasa de recidiva.

En cuanto a los datos analíticos de los donantes antes de la extracción es interesante seguir la evolución de las enzimas hepáticas del grupo B. Según los criterios de inclusión en nuestro centro, en los DMCnc se exige que la GPT y la GOT iniciales no superen 3 veces el límite superior de la normalidad, mientras que las finales (los últimos datos en bomba) no deben superar 4 veces los límites superiores de la normalidad. En la actualidad no existen estudios que relacionen los niveles enzimáticos en bomba con la supervivencia o recidiva del CHC y en nuestro estudio no hemos encontrado relación entre ninguno de estos hechos.

Por otro lado, si analizamos la histología del injerto basándonos en la biopsia hepática remitida durante la extracción, se observa que el 31,6% de los injertos del grupo B han presentado macroesteatosis, frente al 36,9% en los donantes del grupo A. Esta diferencia no significativa se debe a que los injertos del grupo B son considerados injertos “frágiles”, evitando en lo posible añadir más marginalidad relacionada con el mayor grado de esteatosis por el riesgo elevado de fallo primario o la disfunción primaria en el posoperatorio, además de ser injertos procedentes de donantes más jóvenes. Así, los injertos esteatósicos son más vulnerables a la isquemia caliente y al daño por preservación¹⁷⁴. Aunque no se han observado diferencias estadísticas, sí se ha visto que los injertos del grupo A presentaban mayor grado de esteatosis que los del grupo B. Asimismo, si nos fijamos en el estudio de Khorsandi et al.¹²⁴, donde se comparan injertos procedentes de DMCc con DME adjudicados a pacientes con CHC, observamos que la distribución de esteatosis leve en los DMCc es mayor que en nuestro estudio (29% de los pacientes); sin embargo, no se observa ningún impacto en la supervivencia del injerto ni en la recidiva del CHC. Pero si nos centramos en el estudio de Xia et al.¹⁷⁵, que igualmente analiza los injertos de DMCc, se observa que la macroesteatosis mayor del 20% influye de forma negativa en la supervivencia del injerto. Asimismo, las

lesiones de preservación, información que se obtiene varios días después del trasplante, han presentado una distribución similar en ambos grupos en nuestro estudio.

En cuanto a los receptores se ha observado que en el grupo B fueron significativamente mayores en edad con respecto a los del grupo A, probablemente por ser receptores con edades en el límite de la indicación de trasplante que necesitaban reducir su tiempo en lista de espera, siendo el trasplante con un injerto marginal la única opción. Mientras que la edad media en los pacientes trasplantados con DMCnc en la serie de Fondevila et al.¹⁴¹ ha sido de 55 años y en la de Savier et al.¹⁴⁴ de 54 años, en nuestro grupo la edad media de estos receptores fue de 61 años, siendo la edad máxima de uno de los receptores de 67 años. Además, si nos fijamos en la serie de Otero et al.¹⁴⁰, la edad media de los receptores fue de 56 años pero al estratificarla según fallo primario del injerto observamos que la edad de los receptores en ese subgrupo fue ligeramente mayor, de 62 años.

En nuestro estudio, los receptores con CHC suelen tener MELD más bajos cuando entran en LETH siendo considerados los receptores ideales para un hígado marginal, al estar físicamente más preparados para tolerar el daño por isquemia-reperfusión o la disfunción primaria del injerto¹⁶² e incluso la realización de un retrasplante. En el estudio de Khorsandi et al.¹²⁴ donde se analizan receptores con CHC encontramos resultados similares a nuestra muestra donde la mediana de MELD ha sido 11 (p25-p75: 8-15), observándose diferencias significativas entre ambos grupos, al ser mayor esta puntuación en el grupo B. Para este estudio hemos calculado el MELD biológico al existir cierta controversia con el MELD corregido por CHC. Este tipo de MELD ha empezado a usarse en 2009 y su uso plantea serios problemas para los pacientes en lista que no tienen CHC pero sí fallo hepático por otras causas. El sistema MELD corregido por CHC asigna 22 puntos al MELD biológico a todos aquellos pacientes que presentan tumores con estadio T2 de la UNOS¹⁷⁶. Así, se ha observado que este sistema crea una cierta inflación del MELD, desfavoreciendo de esta forma a los

pacientes con fallo hepático y sin CHC, además de presentar riesgo de menor supervivencia del injerto en los pacientes con CHC. Para dar solución a este emergente problema, Bhat et al.¹⁷⁷ han propuesto un modelo que incorpora las características biológicas del tumor, como el número y el tamaño tumoral y asignar más puntos a aquellos pacientes que presentan más riesgo de progresión o fallecimiento estando en LETH. De esta forma también se asume el riesgo de trasplantar los tumores con peor comportamiento biológico y con una mayor tasa de recidiva.

En términos comparativos, los receptores del grupo B en el momento del trasplante se encontraban en una peor situación clínica que los del grupo A, al presentar también mayor grado de insuficiencia hepática según la clasificación de Child-Pugh. En el grupo B se observó que solamente un 20% de los pacientes en comparación con el 62% de los pacientes del grupo A tenían un estadio A de Child. En la serie de Otero et al.¹⁴⁰, el 80% de los receptores de DMCnc presentaban Child-Pugh C mientras que los DME solamente el 50%, observando diferencias significativas entre ambos grupos. Esto demuestra que los pacientes del grupo B presentaban una peor situación clínica y funcionalidad hepática que los pacientes del grupo A. Además, en estudios previos se ha observado que existe una correlación entre el Child-Pugh y la incidencia de complicaciones mayores (\geq III en la escala de Clavien) en el primer año postrasplante¹⁷⁸. Por otro lado, el MELD se correlaciona con la supervivencia del paciente tanto a corto como medio plazo del injerto^{179,180}.

Si observamos los datos analíticos de los receptores antes del trasplante, estos son similares en cuanto a hemoglobina, función renal, hemostasia y bilirrubina. No obstante, sí se observan diferencias significativas en cuanto al número de plaquetas y la actividad de protrombina al ser más bajas en el grupo B demostrando una vez más que los pacientes de dicho grupo presentaban peor función hepática. El recuento plaquetario en los pacientes del grupo B previo al trasplante fue de $76 \pm 32 \times 1000/\mu\text{l}$, considerándose por debajo de $50 \times 1000/\mu\text{l}$ un

riesgo importante de sangrado durante el trasplante. Por encima de este umbral el riesgo es menor al considerarse que la baja cifra de plaquetas se compensa con un aumento en el factor de Von Willebrand que promueve la adhesión plaquetaria. Por otra parte, la actividad de protrombina solamente es un indicador del estado procoagulante del paciente siendo poco sensible a los niveles de factores anticoagulantes existentes en el plasma por lo que carece de interés como indicador de hemostasia en el paciente con enfermedad hepática terminal¹⁸¹.

Analizando las características del CHC antes del trasplante, disponiendo solamente de la información radiológica, se observa que tanto el tamaño como el número de nódulos tumorales han sido similares en ambos grupos. Además, el 86,8% de los pacientes del grupo A y el 95,1% de los pacientes del grupo B cumplían de entrada los criterios de Milán para su inclusión en LETH. El resto de los pacientes que no cumplían Milán, cumplían criterios de la UCSF, por lo que han requerido la realización de infraestadificación con terapias locorregionales para hacerlos elegibles para su inclusión en LETH. De esta forma se realizó infraestadificación en el 13,2% de los pacientes del grupo A y en el 4,9% de los pacientes del grupo B. No existen experiencias previas en cuanto a la infraestadificación y DMCnc, pero sí en relación con la DMCC y la DME. Se ha observado que la supervivencia a 5 años después del trasplante de los pacientes que han requerido infraestadificación para cumplir Milán ha sido similar a aquellos que de inicio cumplieron dichos criterios, siendo la QETA la terapia más usada para ello¹⁸².

Por otro lado, sí se ha observado en estudios previos que la supervivencia libre de enfermedad es menor en los pacientes que han requerido infraestadificación⁷¹. No obstante, debido a la escasa muestra de pacientes que han requerido infraestadificación en nuestro estudio no se ha realizado el análisis de supervivencia.

De los pacientes que cumplían criterios de Milán, al 54,6% se les realizó algún tipo de tratamiento locorregional como terapia puente en LETH, correspondiendo un 48,5% al grupo

A y un 48,7% al grupo B. En algunos estudios previos¹⁸³, se había observado que las terapias locorregionales podrían afectar de manera adversa a la supervivencia del paciente al alterar el fenotipo tumoral, si bien es cierto que estudios más recientes no lo han demostrado¹²⁴. En nuestro estudio sí hemos observado un descenso significativo de la supervivencia global entre aquellos pacientes que han recibido terapia puente estando en LETH, sin observarse diferencias entre grupo A y grupo B. Los pacientes que no han recibido terapia puente en LETH han presentado una supervivencia a 1, 3 y 5 años de 90%, 85% y 70%, respectivamente; mientras que los que sí han recibido terapia puente su supervivencia fue de 75%, 70% y 68% ($p = 0,04$).

En cuanto al tiempo de espera hasta la realización del trasplante, se ha observado una disminución significativa tanto del tiempo en LETH como en el tiempo desde el diagnóstico radiológico del tumor hasta el trasplante. El tiempo en LETH de los pacientes del grupo A fue de $7,9 \pm 5,4$ meses, mientras que en el grupo B fue significativamente menor, $5,3 \pm 3,3$ meses ($p = 0,04$). Estos resultados ratifican que el uso de este tipo de injertos procedentes de donantes marginales disminuye el tiempo en lista de espera. En otros estudios donde se comparan DMCC con DME para pacientes con CHC, no se ha observado una disminución en el tiempo en LETH entre ambos grupos, siendo el tiempo medio de espera en lista de 4,7 meses¹²⁴. Según la ONT el tiempo medio en LETH de un paciente candidato a trasplante hepático ha sido de 5 meses en el año 2016¹⁸⁴; sin embargo, en el caso de los pacientes con CHC este tiempo suele ser mayor. Por otro lado, en un estudio multicéntrico, donde se incluyeron 911 pacientes trasplantados por CHC procedentes de 3 centros diferentes, se observó que en el 32,7% de los pacientes su tiempo en lista fue < 6 meses mientras que para el 57,3% fue de 6 - 18 meses¹⁸⁵. El tiempo en LETH de los pacientes con CHC sigue siendo una característica controvertida en cuanto a su extensión, ya que no existe un tiempo ideal para ello. Tanto si este se acorta o se alarga, puede ser contraproducente para el receptor, ya

que un tiempo en lista corto, por ejemplo menor de 3 meses, puede aumentar la recidiva al no dar tiempo a conocer su verdadero potencial biológico, y al alargarlo se asume un riesgo de progresión del tumor o de fallecimiento del paciente¹⁸⁶. Además, como se ha observado en este estudio, aumentar el tiempo en lista conlleva la realización de terapias puente que se han visto contraproducentes para la supervivencia, secundario probablemente a las características del tumor.

Analizando los niveles de AFP a la entrada en lista, al mes y al año postrasplante tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos, destacando en nuestra muestra global una mediana de AFP dentro de la normalidad.

Si nos fijamos en las características del tumor en la pieza del explante, no observamos diferencias significativas entre ambos grupos. El tamaño medio del tumor fue de 3,9 - 4 cm en ambos grupos, con similar proporción en cuanto a la invasión vascular.

Khorsandi et al.¹²⁴ observaron que solamente las variables relacionadas con el tumor fueron predictivas de recidiva del CHC y de mortalidad. Estas características fueron la AFP, el número de tumores, el diámetro total tumoral, la invasión microvascular y el grado de diferenciación. El porcentaje de pacientes que seguían cumpliendo los criterios de Milán al explante fue menor que antes del trasplante, pero similar en ambos grupos, siendo del 59,2% en el grupo A y 65,8% en el grupo B. Se observa un ligero mayor cumplimiento en el grupo B, pero sin diferencias significativas con respecto al grupo A. En estudios recientes se ha observado que el número de tumores como variable continua, en la pieza del explante, no tiene un claro impacto en la supervivencia global o en la recidiva. Sin embargo, al compararlo con explantes donde solamente hay un tumor, el riesgo de recidiva es doble¹⁸⁷. En nuestra serie la mediana de número de tumores al explante ha sido de 2 (p25-p75: 1-3), sin observarse diferencias entre los grupos.

Al analizar los tiempos de isquemia, tanto fría como caliente (la del receptor), no se han observado diferencias entre ambos grupos. El tiempo de isquemia caliente en relación con la DMCnc (IIa) se calculó como el tiempo desde la asistolia del donante hasta el inicio de la recirculación normotérmica y no ha sido posible compararlo con estudios previos. No obstante, si nos fijamos en estudios donde se analizan donantes procedentes de DMCc se observa que existe un consenso en cuanto a que un tiempo de isquemia caliente prolongado puede generar un daño isquémico significativo en el hígado¹⁸⁸, teniendo que ser este menor de 30 minutos para obtener unos resultados óptimos.

En nuestro estudio, los tiempos de isquemia caliente en el receptor fueron similares en ambos grupos y no se ha observado relación con fallo del injerto o con el aumento de las complicaciones biliares y tampoco con la recidiva del CHC. Se ha postulado que el TIC prolongado promueve un estrés en el retículo endoplasmático celular aumentando la producción de TNF alfa y otras citoquinas proinflamatorias. El TNF alfa posteriormente puede promover la expansión de las células tumorales progenitoras, resultando en la recidiva del tumor⁸⁴. La terapia locorregional adquiere un papel importante en este escenario porque con su ayuda se puede conseguir una erradicación de cualquier célula tumoral remanente en el hígado, causando de esta forma un ambiente sin sustrato pro-oncogénico durante la reperusión del hígado¹⁸⁹.

No disponemos de estudios previos que comparen los resultados procedentes de DMCnc con los de DME, pero sí que disponemos de varios donde se comparan DMCc con DME. En esos casos se observó que los grupos que se ajustaban a los 20-30 minutos de isquemia caliente recomendados por la Asociación Americana de Cirujanos de Trasplante veían disminuida la incidencia de colangiopatía isquémica¹⁹⁰.

Al igual que en el estudio de Croome et al.¹⁵⁹, tampoco se ha observado relación entre la recidiva del CHC y el TIF. Este hallazgo contrasta con un estudio previo de Nagai et al.⁸⁴,

donde observaron que a mayor TIF, en concreto más de 10 horas, se asociaba a una mayor recidiva del CHC, independientemente del tipo de donante usado. En nuestro caso el TIF fue bastante menor que en el estudio de Nagai et al.⁸⁴ probablemente porque los receptores presentaron una hepatectomía más fácil de lo habitual al tratarse de pacientes con MELD bajo. Si comparamos los TIF de nuestros grupos con el estudio de Khorsandi et al.¹²⁴ donde se analizan los donantes procedentes de DMCC, observamos incluso mejores cifras en nuestro grupo.

Cuando analizamos los requerimientos transfusionales durante la cirugía, sí que observamos diferencias importantes entre ambos grupos, viéndose incrementados estos requerimientos en el grupo B, aunque para su análisis hemos tenido en cuenta todos los pacientes, incluidos los que han experimentado FPI. Los pacientes del grupo B presentaron una mayor pérdida sanguínea requiriendo mayores transfusiones intra y posoperatorias, también debido a la gravedad de la coagulopatía post-reperfusión. Si bien es cierto que el 10% de los pacientes del grupo B tuvieron FPI, el rápido deterioro de los factores de coagulación observado en la perfusión del injerto en el caso del grupo B no puede ser debido sólo a una función pobre del hígado. Se ha propuesto que esta acelerada coagulopatía por consumo puede ser debida a un daño importante en el endotelio celular secundario a los efectos de TIC en el injerto, provocando una respuesta inmune y una forma de coagulación intravascular diseminada¹⁹¹. Debido a ello, Blasi et al.¹⁴⁵ recomiendan en cuanto a los cuidados perioperatorios, mantener antes de la perfusión unos niveles de fibrinógeno alrededor de 2 g/l y 50 x1000/ μ l plaquetas. En nuestro estudio se ha observado un mayor uso de concentrados de hematíes, de plasma, de plaquetas y de fibrinógeno en el grupo B con respecto al grupo A ($p < 0,05$).

Al analizar los resultados obtenidos del manejo y la evolución postrasplante, se ha observado una mayor incidencia de FPI en el grupo B, al igual que una mayor disfunción del injerto. Según la definición de Broering et al.¹⁶⁸, se ha llamado FPI al injerto con una función inicial

pobre que requiere un retrasplante en los primeros 10 días desde el procedimiento inicial sin causa identificable de fallo. Si nos fijamos en las series precedentes, la tasa de FPI fue sensiblemente mayor con respecto a nuestra serie. Así, nuestra tasa de FPI fue de 9,7%, en la serie de Savier et al.¹⁴⁴ del 23% y del 18% en la serie de Suárez et al.¹⁴² El hecho de que en nuestro estudio la tasa de FPI sea menor puede ser debido tanto a la selección del receptor, que en este caso fueron pacientes con CHC, a priori, pacientes con mejor estado funcional previo al trasplante, además de una adecuada selección del donante según el protocolo establecido. En el estudio de Savier et al.¹⁴⁴ donde la tasa de FPI fue del 23% no se observó relación de la misma con la edad, IMC, tiempo en NECMO, o los tiempos de isquemia. Pero sí considera imprescindible las características del donante durante la extracción, tales como la presencia de isquemia intestinal o congestión hepática además de intentar limitar al máximo el tiempo entre la extracción del órgano y el trasplante¹⁴⁴. Sin embargo, en la experiencia de nuestro centro con los DMCnc, sí se ha observado una disminución en la tasa de FPI al optimizar mejor los tiempos de isquemia tanto caliente como fría. Asimismo, en un estudio comparativo entre los primeros 5 años de experiencia con DMCnc (2006 - 2011) y los últimos 5 (2011 - 2016) hemos observado una disminución significativa del TIC y TIF ocasionando una menor tasa de FPI (11,4 vs 3,3%)¹⁹².

El hígado procedente de DMC es muy sensible al daño por isquemia-reperfusión, en gran parte debido a la isquemia caliente seguida por la fría. Teniendo en cuenta la tasa de FPI de nuestra serie, observamos mayores niveles de GOT y mayor colestasis en la primera semana después del trasplante. Asimismo, al analizar los resultados analíticos en el primero, quinto y séptimo día postrasplante, observamos un mayor deterioro durante el primer día de las cifras de GOT y GPT en el grupo B con respecto al grupo A, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, dichas diferencias no se observaron ni el quinto ni en el séptimo día, igualándose los niveles en ambos grupos, probablemente por la ausencia de los injertos

que han tenido un FPI. En la mayoría de los casos el daño por isquemia-reperfusión es reversible, demostrándose mediante la normalización de los parámetros hepáticos a la semana del trasplante. Sin embargo, el INR es un indicador de función hepática del nuevo injerto, siendo mejor predictor que los enzimas. Asimismo, en la valoración de los resultados del quinto día, llama la atención una mayor plaquetopenia en los pacientes del grupo B, pero sin observarse diferencias en el INR ni en la actividad de protrombina. En el estudio de Croome et al.¹⁹³, los pacientes con $\text{INR} \geq 1,6$ en el séptimo día tuvieron una tasa de fallo del injerto del 37,5%, mientras que los que presentaban cifras menores de 1,6 solamente del 6,7%.

En nuestra serie, en ambos grupos la media del INR fue de 1,1 sin observarse diferencias entre las tasas de disfunción del injerto, siendo del 1,9% en el grupo A y del 2,4% en el grupo B. Por otro lado, aplicando igualmente la definición de Olthoff et al.¹⁶⁹ de disfunción primaria de injerto, Lee et al.¹⁹⁴ analizaron una serie de 282 pacientes trasplantados con DMCC observando una tasa de disfunción del 39,5%, relacionando esta incidencia con factores como el IMC, TIF, TIC y el tiempo operatorio. Como factor sorprendente observado en la influencia sobre la disfunción primaria del injerto fue la presencia de CHC como diagnóstico secundario del receptor, sin justificar la causa de tal relación. Si nos fijamos en la serie de Savier et al.¹⁴⁴ donde se analizan 13 receptores trasplantados por CHC con injerto DMCC observamos una incidencia de disfunción primaria del injerto (según los criterios de Olthoff et al.) del 30,7% (4 de 13 pacientes). Cabe precisar que en el estudio de Savier et al.¹⁴⁴ además de analizar una muestra pequeña, utilizaron injertos que superaban el límite de transaminasas permitido, reflejando ello una mayor disfunción primaria del injerto en el posoperatorio.

Si analizamos los regímenes de inmunosupresión, observamos un uso mayoritario de los ICN además del protocolo ya establecido donde se usan corticoides en dosis similares que en los demás pacientes trasplantados por otras indicaciones. Ello puede crear cierta controversia ya que se ha observado una relación entre el uso de corticoides y recidiva del tumor por lo que en

los últimos estudios publicados se recomienda sustituir los bolos de corticoides y la pauta descendente realizada en el postrasplante por otra donde se realice una inducción con antiCD52¹⁹⁵. Sin embargo, hay estudios que apuestan por un efecto anticancerígeno de los corticoides cuando se usan como tratamiento inmunosupresor en el postrasplante de pacientes con CHC¹⁹⁶. En nuestra serie no se ha observado relación entre la recidiva del CHC y el uso de corticoides como parte de la terapia de IS y tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto al uso de una terapia u otra. Así, la tendencia es cada vez más usar terapias con mTOR introduciéndolas a los 2 meses postrasplante, para evitar su efecto anticicatrizante, independientemente del tipo de injerto usado y teniendo en cuenta las características de cada paciente. En un estudio randomizado, multicéntrico y en fase III, se ha observado que el uso de sirolimus, en los primeros 5 años postrasplante mejoraba el tiempo de supervivencia libre de recidiva y de supervivencia global sin observarse por ahora beneficios en su uso a largo plazo pero sin diferencias importantes con respecto a los pacientes que no tomaban dicho inmunosupresor¹⁹⁷. Actualmente existe en curso otro estudio randomizado y multicéntrico donde la inclusión de pacientes se ha realizado según el potencial de recidiva en cuanto a niveles de AFP y patología al explante. En nuestro grupo, en el análisis al año postrasplante de la IS aplicada se ha observado un incremento en ambos grupos en el uso de fármacos inhibidores de mTOR sin observarse asociación con la recidiva o la supervivencia global.

En cuanto a la incidencia de rechazo tampoco se han observado diferencias entre ambos grupos, siendo similar la distribución tanto del número de rechazos experimentados por el paciente como el primer día de diagnóstico del primer episodio de rechazo mediante realización de biopsia hepática.

La incidencia de TAH fue ligeramente mayor en el grupo B sin observarse diferencias significativas (7,3% en el grupo B vs 2% en el grupo A). En general el paciente con CHC presenta un estado pro-tumorigénico que no tiene relación con el tipo de injerto usado. Ello

es debido a una activación del sistema hemostático que acelera las trombosis arteriales y sobre todo las venosas¹⁹⁸. Se ha observado una relación entre TAH en el postrasplante con el antecedente de tratamiento locorregional tipo QETA en el postrasplante¹⁹⁹, aunque en nuestra serie no se ha demostrado dicha relación; a ningún paciente con TAH se le había realizado una QETA antes del TH.

El 20% de los pacientes del grupo B han presentado en algún momento de su evolución una complicación biliar, en comparación con el 10% del grupo A, aunque no se han observado diferencias significativas. Como complicación biliar característica de los injertos procedentes de DMCnc destacó la colangiopatía isquémica; un 12% de los pacientes del grupo B la han presentado, mientras que el grupo A solamente un 3,7%, sin observarse diferencias significativas entre los grupos. La forma más frecuente de presentación fue la precoz, en el primer año postrasplante, generalmente secundaria al daño por isquemia-reperfusión. La otra forma de presentación menos frecuente fue la tardía, al año del trasplante y habitualmente es atribuible a mecanismos inmunológicos²⁰⁰. Si comparamos con las escasas series existentes de pacientes trasplantados con injertos procedentes de DMCnc, observamos una tasa de colangiopatía isquémica variable. Así por ejemplo, Otero et al.¹⁴⁰ describen una tasa de CI del 30%, Suárez et al.¹⁴² del 25%, mientras que estudios como los de Savier et al.¹⁴⁴ y Hessheimer et al.¹⁵⁵ del 8% y 7%, respectivamente. A todos los pacientes con CI se les ha realizado una CTPH, siendo el número de sesiones similar en ambos grupos, al igual que el tiempo de evolución hasta que se requirió la primera sesión. La CI es una entidad muy característica de los injertos procedentes de DMCnc, pero también se presenta con cierta frecuencia en los DME, variando la incidencia en otras series entre el 1% y 8%²⁰¹. Una de las hipótesis que puedan explicar mejor el fenómeno de la CI en el caso de los injertos DMCnc es el daño del plexo vascular peribiliar y la duración de la NECMO hasta el inicio de la preservación fría, que se ha observado que no puede ser mayor de 300 minutos¹⁵⁵. En nuestro

estudio en ningún momento se ha excedido este tiempo. Por tanto, se requieren más estudios randomizados y aleatorizados para determinar qué factores pueden influir en la mayor incidencia de CI. Factores como la temperatura y el uso de una solución de preservación con menos viscosidad podrían ser claves para prevenir o reducir este fenómeno¹⁵⁵. El debate sobre qué máquina de perfusión, si la hipotérmica o la normotérmica, podría tener un papel más relevante en ese fenómeno, sigue abierto, sin existir hasta la fecha ningún estudio concluyente. La selección del donante es un factor importante en la prevención de este tipo de complicación, siendo la edad y los tiempos de isquemia características que hay que tener en cuenta. Asimismo, se ha observado una relación directa entre el TIF > 8 - 10 horas y la edad del donante > 60 años con una mayor incidencia de CI²⁰². En centros como el King's College, en el caso de la donación con DMCc, se rechazan aquellos injertos cuya isquemia caliente funcional ha superado los 20-30 minutos, obteniendo de esta forma resultados en cuanto a la tasa de CI y supervivencia de injerto similar a la donación DME. Una vez más se demuestra que la selección adecuada del donante y receptor es clave para obtener buenos resultados en este tipo de donación²⁰³.

En nuestro estudio hemos observado que el fenómeno de colangiopatía isquémica no influye de forma directa sobre la supervivencia del injerto ni sobre la recidiva del CHC. Sin embargo, el desarrollo de CI se asocia con una alta morbilidad y mortalidad en los pacientes al requerir numerosos ingresos y procedimientos sobre vía biliar para su tratamiento. Más del 50% de los pacientes con CI requieren un trasplante o fallecen después del trasplante²⁰⁴. En nuestra serie solamente un paciente perteneciente al grupo B ha requerido trasplante como consecuencia de una CI grave.

En cuanto a la recidiva del tumor, no hubo diferencias entre ambos grupos en relación a la incidencia, siendo alrededor del 7% tanto en los pacientes con injertos DMCnc como en los DME. El tiempo hasta que hubo evidencia radiológica de la misma fue ligeramente menor en

los pacientes del grupo B, que recidivaron antes que los del grupo A pero sin observarse diferencias estadísticamente significativas, siendo la mediana de 33 meses en el grupo A y de 12 meses en el grupo B. En otras series se ha descrito un tiempo medio hasta la recidiva de 17 meses en injertos con DME, o en algunos rangos tan amplios como entre 7 - 36 meses²⁰⁵. En nuestra serie, los sitios más frecuentes de recidiva fueron el hígado y el sistema óseo, seguido por los pulmones, siendo similar también esta distribución entre ambos grupos. La tasa de recidiva en otros estudios varía entre el 8 - 20% a pesar de la selección exhaustiva de los receptores⁸¹. En otros estudios, el pulmón y los huesos son las localizaciones más frecuentes de recidiva²⁰⁶. Al analizar en nuestro estudio la influencia de la DMCnc sobre la recidiva del tumor no se observaron asociaciones significativas; sin embargo, otros autores como Man et al.²⁰⁷ o Van der Bilt et al.¹⁶¹, han sugerido que el fenómeno de isquemia-reperfusión favorece la recidiva tumoral al actuar en un entorno donde existen células tumorales, con la consiguiente aparición de micrometástasis. Sin embargo, Croome et al.¹⁵⁹ comparando injertos DMCnc con DME, concluyeron que el tipo de injerto usado no tiene relación con la existencia de recidiva tumoral. En nuestro análisis multivariable, la DMCnc (IIa) no influye en la recidiva del tumor. En cuanto a las características tumorales se ha observado que ni el tamaño ni el número de tumores han influido en la recidiva del CHC independientemente del grupo estudiado, además de no existir diferencias entre ambos grupos. Ello contrasta con estudios como el de Khorsandi et al.¹²⁴ donde las características previas, más la AFP y la invasión vascular sí que tienen influencia en la recidiva del CHC. Hay que precisar que en nuestro estudio la mediana de AFP ha sido de 6,3 ng/l mientras que en el estudio de Khorsandi et al. fue de 300 ng/l, además de presentar una tasa de invasión vascular media del 30% mientras que en nuestra serie fue del 12,8%. El tiempo en LETH en el análisis multivariable tampoco ha sido un factor influyente en la recidiva del tumor. Como factor influyente en la mayor incidencia de recidiva del CHC ha sido la realización de una QETA en

LETH siendo el riesgo 4 veces mayor en los pacientes que reciben QETA. En estudios previos el beneficio de la QETA como terapia puente queda poco claro cuando se evalúan las piezas al explante, al observarse en algunos casos que a pesar de objetivarse una necrosis completa del tumor, siguen persistiendo nódulos satélites a priori inadvertidos²⁰⁸. Hasta la fecha no existe ningún estudio concluyente que demuestre que la QETA tiene un impacto positivo como terapia puente en pacientes que cumplen criterios de Milán y están en LETH.

La supervivencia libre de enfermedad fue similar en ambos grupos, siendo la actuarial a 1, 3 y 5 años de forma global del 99%, 96% y 85%, respectivamente. Según los criterios aplicados para inclusión en LETH de los pacientes con CHC, las supervivencias libres de enfermedad en las series precedentes son variables. Así, por ejemplo, en estudios donde se aplican criterios de Milán, al igual que en nuestra serie, se ha observado una supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años de 78,4% y 72%, respectivamente²⁰⁹. Sin embargo, en publicaciones donde se admiten criterios más laxos que los de Milán la supervivencia disminuye significativamente, siendo de hasta 39% a los 5 años²¹⁰.

En nuestra experiencia, al analizar la supervivencia del paciente tampoco se han observado diferencias entre ambos grupos.

La supervivencia global del paciente fue del 73%, similar a la supervivencia expuesta en el Registro Nacional de Trasplante de la ONT¹⁸⁴. La supervivencia al primer año postrasplante de los pacientes del grupo A fue del 85% mientras que en el grupo B del 75%. Se ha observado un descenso proporcional en las supervivencias de ambos grupos a los 3 años, siendo menos evidente la diferencia entre los grupos a los 5 años, considerando que en el análisis hemos tenido en cuenta todos los FPI. La supervivencia a 5 años de un paciente trasplantado hepático por una indicación diferente a la de CHC según los resultados del Registro Europeo de Trasplante hepático es del 70%²¹¹. En el consenso internacional que tuvo lugar en Zurich, en 2010, se sentaron las bases sobre indicaciones, resultados y expectativas

de vida del paciente con CHC que recibe un trasplante de hígado teniendo en cuenta las consecuencias para los otros potenciales receptores. De esta forma se observó que cumpliendo los criterios de Milán se alcanzaba una supervivencia del 70% del receptor y si se ampliaban los límites de esta indicación la supervivencia disminuía⁷⁸.

La supervivencia del paciente a 5 años después de un trasplante hepático en otras series usando un injerto DME varía entre un 63-80% dependiendo de la serie estudiada^{70,183,212}, mientras que la supervivencia a 5 años después de una resección hepática radical es de tan sólo 25-50%^{213, 214}.

Si nos fijamos en las escasas series de DMCnc existentes hasta la fecha observamos que, por ejemplo, en la serie de Fondevila et al.¹⁴¹ la supervivencia del paciente al año fue de 82%, sin observarse diferencias estadísticamente significativas si se compara con la supervivencia de los pacientes trasplantados con DME. En la serie de Savier et al.¹⁴⁴ que realiza un seguimiento a 32 meses se describe una supervivencia al año del paciente con injerto DMCnc del 85% mientras que en la del DME fue del 95%. A los 32 meses la supervivencia en DMCnc desciende al 60%.

Las causas de mortalidad más frecuentes en nuestro estudio fueron las infecciosas en el 33% de los casos, seguida por la recidiva del VHC en el 22% de los casos. Dentro de las causas infecciosas, destacó la sepsis biliar con una incidencia del 11,1%. El fallecimiento por sepsis biliar fue más frecuente en el grupo B debida a una mayor tasa de incidencia de colangiopatía isquémica en dicho grupo (12,2% en el grupo B vs 2,9% en el grupo A). De esta manera, el 18,7% de los fallecimientos del grupo B fueron por sepsis biliar mientras que en el grupo A solamente el 8%. De los 9 (22%) pacientes que fallecieron por recidiva del VHC, 2 pertenecían al grupo B y 7 pacientes al grupo A. En series previas se ha descrito un aumento de la recidiva por VHC en los trasplantes con injerto DMC, siendo este tipo de donación un motivo de preocupación para los pacientes con VHC (+). En un análisis reciente de Townsed

et al., donde realizan un análisis comparativo entre DMCc y DME observaron también una reducción en el tiempo de recidiva de estos pacientes. Sin embargo, en la era de los nuevos antivirales no constituye un impedimento ofrecer este tipo de donantes teniendo en cuenta su escasez¹³⁰.

En el modelo multivariable, la edad del receptor, la administración de terapia puente y la recidiva del tumor fueron factores que influyeron de forma negativa en la supervivencia del paciente, mientras que la DMCnc (IIa) no fue un factor influyente en la disminución de la misma.

Si comparamos con las escasas series existentes encontramos algunas publicaciones que han demostrado una supervivencia inferior en los pacientes que reciben un injerto procedente de DMCc en comparación con los DME²⁰².

La recidiva del CHC después del TH reduce de forma significativa la tasa de supervivencia de los receptores, siendo hasta dos veces mayor el riesgo de fallecer de los pacientes con recidiva. La realización de terapia locorregional como terapia puente al trasplante ha presentado un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes de nuestro grupo. Tras los estudios iniciales que demostraron un impacto oncológico y en la supervivencia del paciente tras la aplicación de tratamiento locorregional como terapia puente, Graziadei et al.²¹⁵ publicaron una tasa de supervivencia a 5 años del 93% y una tasa de recidiva del 2,4%. En un estudio reciente donde se analiza el impacto de la QETA tanto en pacientes con injertos procedentes de DMCc como de DME se ha observado una mayor tasa de complicaciones postoperatorias que en los pacientes que no han recibido QETA, sin observarse un impacto en la supervivencia a largo plazo²¹⁶. Este dato, combinado con el resultado del análisis multivariable de la supervivencia del receptor donde también se observa una menor supervivencia de los pacientes con terapia puente en LETH²¹⁷, hay que interpretarlos con cautela. Tal y como se ha referido anteriormente, es cierto que no existen estudios

concluyentes sobre el beneficio de la QETA en pacientes en LETH que cumplen criterios de Milán pero en nuestro caso se requerirían más estudios para demostrar que no es un factor de confusión.

En cuanto a la supervivencia del injerto, sí se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, con una menor supervivencia del injerto en el grupo B ($p = 0,02$). La supervivencia actuarial del injerto del grupo A a 1, 3 y 5 años fue del 79%, 72% y 67%, respectivamente. En el grupo B la supervivencia actuarial fue de 65%, 58% y 58%, respectivamente a 1, 3 y 5 años. En la serie de Fondevila et al.¹⁴¹ la supervivencia del injerto a los 5 años fue del 60% observándose diferencias con el grupo de injertos DME ($p = 0,01$), mientras que en la de Savier et al.¹⁴⁴ fue bastante menor, siendo al año del 69% y al final de su seguimiento (32 meses) del 50% observando también diferencias con su grupo control (DME). En nuestra muestra, de los 19 injertos no funcionantes pertenecientes al grupo B, en 5 (26,3%) casos el paciente se retrasplantó, correspondiendo 4 de ellos a pacientes con FPI y el restante a un caso de colangiopatía isquémica. A los primeros 5 años desde la implantación del programa de donación en muerte circulatoria no controlada (2006-2011), corresponden el 80% de los injertos no funcionantes (15 injertos), observándose posteriormente una mayor supervivencia del mismo. Esta apreciación también aparece en la serie de Fondevila et al.¹⁴¹ que describen mejores supervivencias de sus injertos tras pasar varios años del inicio de su programa, en parte debido a una mejor selección de donantes y al uso de compresión cardiaca mecánica en lugar de manual. La pérdida de un injerto se traduce o bien en el fallecimiento del paciente siendo la supervivencia del paciente similar a la del injerto o bien en un retrasplante. Si excluimos de nuestro análisis los casos de FPI y realizamos un análisis de supervivencia del injerto observamos como la supervivencia a 1, 3 y 5 años en el grupo B fue de 70%, 62%, 61%, mientras que en el grupo A fue de 82%, 79% y 70%, respectivamente. No

obstante, siguen observándose diferencias entre ambos grupos pero la supervivencia del grupo B ha mejorado con respecto a la supervivencia que incluía los FPI.

Asimismo, en el análisis multivariable el tipo de donación (DMCnc-IIa) no fue factor influyente en la menor supervivencia del injerto. Se observaron como factores influyentes la edad al trasplante del receptor y la recidiva del tumor en el postrasplante, aunque en el modelo multivariable no alcanzaron la significación estadística como factores de riesgo. Estos factores fueron los mismos que influyeron en la supervivencia del paciente.

Por otro lado, la naturaleza retrospectiva del estudio y la escasa muestra de donantes de DMCnc-IIa, a pesar de ser la más amplia a nivel mundial actualmente, han sido factores limitantes en la realización de este trabajo. Sin embargo, los resultados de este trabajo reflejan la búsqueda incesante de nuevas formas de donación para suplir la escasez de donantes y disminuir la mortalidad en LETH.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Del estudio comparativo uni y multivariable, realizado entre los pacientes con CHC trasplantados con injerto procedente de DME y los que se trasplantaron con injerto procedente de DMCnc extrahospitalario (IIa), se concluye lo siguiente:

1. La supervivencia de los pacientes con CHC trasplantados con injerto DMCnc (IIa) no fue significativamente menor que en los pacientes trasplantados con injerto procedente de DME.
2. La supervivencia del injerto procedente de DMCnc (IIa) fue inferior a la supervivencia del injerto procedente de DME a 1, 3 y 5 años, siendo la mayor diferencia en el 1º año, debido a mayor tasa de colangiopatía isquémica y fallo primario del injerto, observándose posteriormente una similitud en la supervivencia a 5 años.
3. El uso de injertos procedentes de DMCnc (IIa) no aumenta la recidiva del CHC después del trasplante.
4. La realización de QETA como terapia puente en los pacientes con CHC en lista de espera se ha observado que es factor de riesgo para la recidiva del CHC en el postrasplante.
5. Se ha observado una disminución significativa en el tiempo en lista de espera de trasplante hepático en los pacientes que reciben un injerto procedente de DMCnc (IIa) con respecto a los que lo reciben de DME.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Shimauci Y, Tanaka M, Koga K, Itano S, Ishii K, Kumashiro R, et al. Clinical characteristics of patients in their 40s with HCV antibody-positive hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:64-67.
2. Schulze K, Nault J, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next generation sequencing. *J Hepatol*. 2016;65:1031-1042.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-2917.
4. Bruix J, Sheerman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53:1020-1022.
5. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999; 19: 271-285.
6. Solís Herruzo JA. Carcinoma hepatocelular. Epidemiología y factores etiológicos. *Rev Esp Enferm Dig*. 2003; 95:373-376
7. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2001; 28:441-449.
8. Mergental H, Porte RJ. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in patients without liver cirrhosis. *Transpl Int*. 2010; 23:662-667.
9. Bruix J. Diarrhea as presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1990; 35(6):681.
10. Choi BG, Park SH, Byun JY, Jung SE, Choi KH, Han JY. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. *Br J Radiol*. 2001; 74:142-146.
11. Estman RC, Carson RE, Orloff DG, Cochran CS, Perdue JF, Rechler MM, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography. *J Clin Invest*. 1992; 89:1958-1963.

12. Kew MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1986; 58:2485-2488.
13. Yen TC, Hwang SJ, Wang CC, Lee SD, Yeh SH. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma. *Liver*. 1993; 13:311-315.
14. Steiner E, Velt P, Gutierrez O, Schwartz S, Chey W. Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. A radiologic-pathologic correlation. *Arc Surg*. 1986; 121:849-851.
15. Lim HW, Mascaro JM. The porphyrias and hepatocellular carcinoma. *Dermatol Clin*. 1995; 13:135-142.
16. Uka K, Aitaka H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Hiramatsu A, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 20017; 13:414-420.
17. Yoo DJ, Kim KM, Shim JH, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:145-154.
18. Quirck M, Kim YH, Saab S, Lee EW. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:3462-347.
19. Izumi R, Shimizu K, Ii T, Yagi M, Matsui O, Nonomura A, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. *Gastroenterology*. 1994; 106:720-727.
20. Shi J, Lai EC, Li N, Guo WX, Xue J, Lau WY, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:2073-2080.
21. Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Shoda K, Konishi H, Murayama Y, et al. Post-hepatectomy survival in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:246-253.

22. Ye JZ, Wang YY, Bai T, Chen J, Xiang BD, Wu FX, et al. Surgical resection for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the Asia-Pacific region beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer treatment algorithms: a review and update. *Oncotarget*. 2017; 8:93258-93278.
23. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67:358-380.
24. European Association for the study of the liver: European organisation for research and treatment of cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56:908-943.
25. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018; 391:1301-1314.
26. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 162:697-711.
27. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018; 67:401-421.
28. Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol*. 2012; 56:1317-1323.
29. Piana G, Trinquart L, Meskine N, Barray V, Beers BV, Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2011; 55:126-132.
30. Del Pozo AC, Lopez P. Management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2007; 11:305-321.

31. Mullhaupt B, Durand F, Roskams T, Dutkowski P, Heim M. Is tumor biopsy necessary? *Liver Transpl.* 2011; 17:s14-s25.
32. Charriere B, Maulat C, Suc B, Muscari F. Contribution of alpha-fetoprotein in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2016; 8:881-890.
33. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 1984; 86:1404-1409.
34. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2010; 16:262-278.
35. Seo SI, Kim HS, Kim WK, Shin WG, Kim DJ, Kim KH, et al. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015; 21:3928-3935.
36. Pote N, Cauchy F, Alburqueque M, Voitot H, Belghiti J, Castera L, et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion. *J Hepatol.* 2015; 62:848-854.
37. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28:783-793.
38. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol.* 2010; 53:291-297.
39. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30:37-47.

40. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprthrombin, and lectin-bound alpha-fetorpotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009; 137:110-118.
41. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47: 97-104.
42. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrsopective study of 453 patients: the cancer of the liver program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998; 28:751-755.
43. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the chinese university prognostic index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the OKUDA staging system, and the Cnacer of the liver program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002; 94:1760-1769.
44. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology*. 2004; 40:1396-1405.
45. Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, Cho CS, Nathan H. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8TH edition staging system for patients with hepatocellular carcinoma (HCC): A surveillance, epidemiology, end results (SEER) analysis. *J Surg Oncol*. 2018; 117:644-650.
46. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment statification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014; 146:1691-1700.
47. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleus CT, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2008; 19:862-869.

48. Ronot EM, Cauchy F, Gregoli B, Breguet R, Allahm W, Paradis V, et al. Sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization before resection is a valid oncological strategy for unilobar hepatocellular carcinoma regardless of the tumor burden. *HBP (Oxford)*. 2016; 18:684-690.
49. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 18:1734-1739.
50. Kishore S, Friedman T, Madoff DC. Update on embolization therapies for hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2017; 19:40.
51. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study- *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:41-52.
52. Faciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016; 48:571-577.
53. Lobo L, Yakoub D, Picado O, Ripat C, Pendola F, Sharma R, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: radioembolization versus chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016; 39:1580-1588.
54. Kariyama K, Wakuta A, Nishimura M, Kishida M, Oonishi A, Nouse K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2015; 2:19-26.
55. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2017; 104:1775-1784.

56. Heverhagen JT, Kudrnova S. Subcentimeter hepatocellular carcinoma: a new paradigm for treatment with percutaneous radiofrequency ablation?. *Radiology*. 2018; 288:887-888.
57. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015; 61:1579-1590.
58. Hu KQ. Advances in clinical application of cryoablation therapy for hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumor. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48:830-836.
59. Zimmerman A, Grand D, Charpentier KP. Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives. *J Hepatocell Carcinoma*. 2017; 4:49-58.
60. Kwok PC, Leung KC, Cheung MT, Lam TW, Szeto LT, Chou SQ, et al. Survival benefit of radioembolisation for inoperable hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29:1897-1904.
61. Raoul JL, Kudo M, Finn RS, Edeline J, Reig M, Galle PR. Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: sorafenib and beyond. *Cancer Treat Rev*. 2018; 68:16-24.
62. Da Motta D, Correa TS, Crosara M, Dos Santos G. Hepatocellular carcinoma: review of targeted and immune therapies. *J Gastroint Cancer*. 2018; 49:227-236.
63. Pinna AD, Yang T, Mazafferro V, De Carlis L, Zhou J, Roayaie S, et al. Liver transplantation and hepatic resection can achieve cure for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2018; 268:868-875.
64. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery*. 2005; 137:403-410.
65. Belghiti J, Kianmanesh R. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2005; 7:42-49.

66. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334:693-699.
67. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transplant*. 2008; 8:1982-1989.
68. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001; 33:1394-1403.
69. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10:35-43.
70. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors with Milan criteria. *Hepatology*. 2015; 61:1968-1977.
71. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl*. 2015; 21:1142-1152.
72. Prasad KR, Young RS, Burra P, Zheng SS, Mazzaferro V, Moon DB, et al. Summary of candidate selection and expanded criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a review and consensus statement. *Liver Transpl*. 2011; 17: s81-s89.
73. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant*. 2008; 8:2547-2557.
74. Takada Y, Uemoto S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Kyoto experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010; 17:527-532.

75. Fan J, Zhou J, Xu Y, Qiu SJ, Wu ZQ, Yu Y, et al. Indication of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Shanghai Fudan Criteria. *Zhinghua Yi Xue Za Zhi*. 2006; 86:1227-1231.
76. Zheng SS, Xu X, Wu J, Chen J, Wang WL, Zhang M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008; 85:1726-1732.
77. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl*. 2008; 14:935-945.
78. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for HCC. *Lancet Oncol*. 2012; 13:e11-22.
79. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg*. 2017; 256:624-633.
80. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli A, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol*. 2012; 58:609-618.
81. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a prospective validation study. *Hepatology*. 2016; 64:2077-2088.
82. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2013; 19:634-645.
83. Sharma P, Welch K, Hussain H, Pelletier SJ, Fontana RJ, Marrero J. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma after liver transplantation in the MELD era. *Dig Dis Sci*. 2012; 57:806-812.

84. Nagai S, Yoshida A, Facciuto M, Moonka D, Abouljoud MS, Schwartz ME, et al. Ischemia time impacts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Hepatology*. 2015; 61:895-904.
85. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol*. 2013; 37:411-4198.
86. Grant RC, Sandhu L, Dixon PR, Greig PD, Grant DR, McGilvray ID. Living vs. Deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2013; 27:140-147.
87. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO, Wong J. Living versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2007; 94:78-86.
88. Hribal ML, Procopio T, Petta S, Sciacqua A, Grimaudo S, Pipitone RM, et al. Insulin like growth factor-I, inflammatory prteins and fibrosis in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:e304-e308.
89. Peyrou M, Bourgoin L, Foti M. PTEN in liver disease and cancer. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:4627-4633.
90. Orcu LA, Berney T, Majno PE, Lacotte S, Oldani G, Morel P et al. Donor characteristics and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Surg*. 2015; 102:1250-1257.
91. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14:203-217.
92. Liu H, Li R, Fu J, He Q, Li J. Technical skills required in split liver transplantation. *Ann Transplant*. 2016; 21:408-415.

93. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:223-230.
94. Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. Prolonged survival of pig-orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet*. 1978; 1:1183- 1185.
95. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, et al. Analysis of liver transplantation. *Hepatology*. 1984, 4:47S-49S.
96. Zarinpar A, Busuttil R. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:434-440.
97. Couinad C. Le foie: etudes anatomiques et chirurgicales. Masson. Paris, 1957.
- 98 Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *Worl J Surg*. 1982; 6:3-9.
99. Lauterio A, Di Sandro S, Concone G, De Carlis R, Giacomoni A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015; 2139:11003-11015.
100. Andrassy J, Wolf S, Lauseker M, Angele M, Van Rosmales MD, Samuel U, et al. Higher retransplantation rate following extended right split liver transplantatio: an analysis from the eurotransplant liver follow-up registry. *Liver Transpl*. 2018; 24:26-34.
101. KW Lee, Cameron AM, Maley WR, Segev DL, Montgomery RA. Factors affecting graft survival after adult/child split-liver transplantation: an analysis of the UNOS/OPTN data base. *Am J Transplant*. 2008; 8:1186-1196.
102. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from liver donors. *Lancet*. 1989; 2:497.
103. Wall W, Grant D, Asfar S, Block M. Elderly liver donor. *Lancet*. 1993; 341:121.

104. Jiménez-Romero LC, Caso O, Cambra F, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A, et al. Octogenarian liver grafts reaching centennial age after transplantation. *Transplantation*. 2017; 101:e218-e219.
105. Jiménez Romero C, Cambra F, Caso O, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A, et al. Octogenarian liver grafts: is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol*. 2017; 23:3099-3110.
106. Jiménez-Romero C, Caso O, Cambra F, Justo I, Alegre C, Manrique A, et al. Using old liver grafts fo liver transplantation: where are the limits? *World J Gastroenterol*. 2014; 20:10691-10702.
107. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant*. 2014; 14:2062-2071.
108. Ghinolfi D, De Simone P, Lai Q, Pezzatti D, Coletti L, Balzano E, et al. Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transpl*. 2016; 22:588-598.
109. Burr AT, Li Y, Tseng JF, Saidi RF, Bozorgzadeh A, Shah SA. Survival after liver transplantation using hepatitis C virus-positive donor allografts: case controlled analysis of the UNOS database. *World J Surg*. 2011; 35:1590-1595.
110. Álvaro E, Abradelo M, Fuertes A, Manrique A, Colina F, Alegre C, et al. Liver transplantation from anti hepatitis C virus positive donors. *Transplant Proc*. 2012; 44:1475-1478.
111. Ballarin R, Cucchetti A, Spaggiari M, Montalti R, Di Benedetto F, Nadalin S, et al. Long term follow up and outcome of liver transplantation from anti hepatitis virus C positive donors. *Transplantation*. 2011; 91:1265-1272.
112. Lai JC, O'Leary JG, Trotter JF, Verna EC, Brown RS, Stravitz RT, et al. Risk of advanced fiborsis with grafts from hepatitis C antibody positive donors: a multicenter cohort

study. Consortium to study health outcomes in HCV liver transplant recipients CRUSH-C. *Liver Transpl.* 2012; 18:532-538.

113. Stepanova M, Sayiner M, De Avila L, Younoszai Z, Racila A, Younossi ZM. Long term outcomes of liver transplantation in patients with hepatitis C infection are not affected by HCV positivity of a donor. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16:137

114. Saab S, Kardashian A, Saggi S, Choi G, Agopian V, Tong M. Use of hepatitis C-positive grafts in hepatitis C-negative liver transplant recipients is cost effective. *Clin Transplant.* 2018; 32:e13383.

115. Loggi E, Conti F, Cucchetti A, Ercolani G, Pinna AD, Andreone P. Liver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors: a review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2016; 22:8010-8016.

116. Hamar M, Selzner M. Steatotic donors livers: where is the risk-benefit maximized? *Liver Transpl.* 2017; 23:s34-s39.

117. Sherif ZA, Saeed A, Ghavimi S, Nouraie SM, Laiyemo AO, Brim H, et al. Global epidemiology of non alcoholic fatty liver disease and perspectives on US minority populations. *Dig Dis Sci.* 2016; 61:1214-1225.

118. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger H, Hoffmann R, Reed A, Knechtle S, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transpl Proc.* 1991; 23:1536-1537.

119. Selzner M, Rudiger H, Sindram D, Madden J, Clavien PA. Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology.* 2000; 32:1280-1288.

120. Wu C, Lu C, Xu C. Short-term and long-term outcomes of liver transplantation using moderately and severely steatotic donor livers: a systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97:e12026.

121. Spitzer AL, Lao OB, Dick A, Bakthavatsalam R, Halldorson J, Yeh M, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl.* 2010; 16:874-884.
122. Franchello A, Gilbo N, David E, Ricchiuti A, Romagnoli R, Cerutti E, et al. Ischemic preconditioning of the liver as a safe and protective technique against ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant.* 2009; 9:1629-1639.
123. Treckmann J, Minor T, Saad S, Ozcelik A, Malago M, Broelsch C, et al. Retrograde oxygen persufflation preservation of human livers: a pilot study. *Liver Transpl.* 2008; 14:358-364.
124. Khorsandi SE, Yip V, Cortes M, Jassem W, Quaglia A, O'Grady J, et al. Does donation after cardiac death utilization adversely affect hepatocellular cancer survival? *Transplantation* 2016; 100:1916-1924.
125. Parkin DM. The global health burden of infection associated cancers in the year 2000. *Int J Cancer.* 2006; 118:3030-3034.
126. PetruzzIELLO A. Epidemiology of hepatitis B virus and hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *Open Virol J.* 2018; 12:26-32.
127. Conti F, Bounfilioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016; 65:727-733.
128. Zanetto A, Shalaby S, Vitale A, Mescoli C, Ferrarese A, Gambato M, et al. Dropout rate from the liver transplant waiting list because of hepatocellular carcinoma progression in hepatitis C Virus-infected patients treated with direct-acting antivirals. *Liver Transpl.* 2017; 23:1103-1112.

129. The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol.* 2016; 65:734-740.
130. Townsed SA, Monga MA, Nightingale P, Multimer D, Elsharkawy A, Holt A. Hepatitis C virus recurrence occurs earlier in patients receiving donation after circulatory death liver transplant grafts compared with those receiving donation after brainstem death grafts. *Transplant Proc.* 2017; 49:2129-2134.
131. Wells M, Croome KM, Janik T, Hernandez-Alejandro RM, Chandok NM. Comparing outcomes of donation after cardiac death versus donation after brain death in liver transplant recipients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 28:103-108.
132. Pereira SP, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease at King's College Hospital: survival and quality of life. *Liver Transpl Surg.* 1997; 3:245-250.
133. Khan R, Singal A, Anand B. Outcomes after liver transplantation for combined alcohol and hepatitis virus C infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11935-11938.
134. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol.* 2014; 60:210-223.
135. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers for inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology.* 2010; 138: 17474-1754.
136. Ildefonso JA, Arias-Diaz J. Fisiopatología de la lesión hepática por isquemia-reperfusión. *Cir Esp.* 2010; 87:202-209.
137. Xu J, Sayed BA, Cassas-Ferreira AM, Srinivasan P, Heaton N, Rela M, et al. The impact of ischemia/reperfusion injury on liver allografts from deceased after cardiac death versus deceased after brain death donors. *Plos One.* 2016; 11:e0148815.

138. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa K, Azhtar M, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int.* 2016; 26:749-759.
139. Kootsra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart beating donors. *Transplant Proc.* 1995; 27:2893.
140. Otero A, Gómez-Gutierrez M, Suárez F, Amal F, Fernandez-García A, García-Buitrón J, et al. Liver transplantation from maastricht category 2 non heart beating donors: a source to increase the donor pool. *Transplant Proc.* 2004; 36:747-750.
141. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant.* 2007; 7:1849-1855.
142. Suarez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo M, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation.* 2008; 85:9-14.
143. Jiménez Galanes S, Meneu-Díaz M, Elola-Osaso A, Pérez B, Yiliam FS, Calvo AG, et al. Liver transplantation using uncontrolled non heart beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl.* 2009; 15:1110-1118.
144. Savier E, Dondero F, Vibert E, Eyraud D, Brisson H, Riou B, et al. First experience of liver transplantation with type 2 donation after cardiac death in France. *Liver Transpl.* 2015; 21:631-643.
145. Blasi A, Hessheimer AJ, Beltrán J, Pereira A, Fernández J, Balust J, et al. Liver transplant from unexpected donation after circulatory determination of death donors: a challenge in perioperative management. *Am Journ Transplant.* 2016; 16:1901-1908.

146. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk score: a new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol*. 2018; 68:456-464.
147. Sánchez-Urdazapal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL, et al. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology*. 1993; 17:605-609.
148. Li S, Stratta RJ, Langas AN, Wood RP, Marujo W, Shaw BW. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg*. 1992; 164:536-540.
149. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006; 13:517-524.
150. Sankary HN, McChesney L, Hart M, Foster P, Williams J. Identification of donor and recipient risk factors associated with nonanastomotic biliary strictures in human hepatic allografts. *Transplan Proc*. 1993; 25:1964-1967.
151. op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, Gouw AS, Bruinsma BG, Markmann JF, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures. *J Hepatol*. 2014; 60:1172-1179.
152. op Den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation*. 2011; 92:373-379.
153. Seehofer D, Eurich D, Veltzke- Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplan*. 2013; 13:253-265.
154. Marecki H, Bozorgzadeh A, Porte RJ, Leuvenink HG, Uygun K, Martins PN. Liver ex situ machine perfusion preservation: a review of the methodology and results of large animal studies and clinical trials. *Liver Transpl*. 2017; 23:679-695.

155. Hessheimer AJ, Billault C, Barrou B, Fondevila C. Hypothermic or normothermic abdominal regional perfusion in high risk donors with extended warm ischemia times: impact on outcomes? *Transpl Int.* 2014; 28:700-707.
156. Weeder P, Van Rijn R, Porte R. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: rationales, current evidence and future directions. *Journ Hepatol.* 2015; 1:265-275.
157. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Sclera I, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis. *Ann Surg.* 2015; 262:764-771.
158. Van Rijn R, Van Leeuwen OB, Matton AOM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, Van den Heuvel MC, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl.* 2018; 24:655-664.
159. Croome KP, Lee DD, Burns JM, Musto K, Paz D, Nguyen JH, et al. The use of donation after cardiac death allografts does not increase recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2015; 15:2704-2711.
160. Croome HP, Wall W, Chandok N, Beck G, Marotta P, Hernández-Alejandro R. Inferior survival in live transplant recipients with hepatocellular carcinoma receiving donation after cardiac death liver allografts. *Liver Transpl.* 2013; 19:1214-1223.
161. Van der Bilt JD, Kranenburg O, Nijkamp MW, Smakman N, Veenendaal LM, Te Velde EA, et al. Ischemia/reperfusion accelerates the outgrowth of hepatic micrometastases in a highly standardized murine model. *Hepatology* 2005; 42:165-175.

162. Hubbi ME, Gilkes DM, Hu H, Kshitiz, Ahmed I, Semenza GL. Cyclin-dependent kinases regulate lysosomal degradation of hypoxia-inducible factor 1 α to promote cell-cycle progression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: e3325-e3334.
163. Orci LA, Berney T, Majno PE, Lacotte S, Oldani G, Morel P, et al. Donor characteristics and risk hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Surg*. 2015; 102:1250-1257.
164. Oldani G, Crowe LA, Orci LA, Slits F, Rubbia-Brandt L, De Vito C, et al. Pre-retrieval reperfusion decreases cancer recurrence after rat ischemic liver graft transplantation. *J Hepatol*. 2014; 61:278-285.
165. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the population. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47: s2-s6.
166. Pugh RNH, Murray IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60:646-649.
167. McCluskey S, Karkouti K, Wijeyesundera D, Kakizawa K, Ghanna M, Hamdy A, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12:1584-1593.
168. Broering DC, Topp S, Schaefer U, Fischer L, Gundlach M, Sterneck M, et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg*. 2002; 195:648-657.
169. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010; 16:943-949.
170. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997; 25:658-693.

171. Dindo D, Demartines N, Calvien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240:205-213.
172. Vagefi PA, Dodge JL, Yao FY, Roberts J. Potential role of the donor in hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015; 21:187-914.
173. Chirichella TJ, Dunham CM, Zimmerman MA, Phelan EM, Mandell MS, Conzen KD, et al. Donor preoperative oxygen delivery and post-extubation hypoxia impact donation after circulatory death hypoxic cholangiopathy. *World J Gastroenterol.* 2016; 22:3392-33403.
174. Ureña MA, Moreno E, Romero CJ, Ruiz Delgado FC, Moreno C. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46:1164-1173.
175. Xia W, Ke Q, Wang Y, Feng X, Guo H, Wang W, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: graft quality evaluation based on pretransplant liver biopsy. *Liver Transpl.* 2015; 21:838-846.
176. Gish RG. Do we need to MEND the MELD? *Liver Transpl.* 2007; 13: 486-487.
177. Bhat M, Ghali P, Dupont B, Hilzenrat R, Tazari M, Roy A. Proposal of a novel MELD exception point system for hepatocellular carcinoma based on tumor characteristics and dynamics. *Journ of Hepatol.* 2017; 66:374-381.
178. Chen P, Wang W, Yan L. The morbidity and survival of 196 consecutive cases undergoing liver transplantation in a single center in Mainland China: ten yerar experience. *Ann Transplant.* 2014; 19:13-22.
179. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004; 40:897-903.

180. Alonso IJ, Maestro OC, Gomez NF, Mateos RS, Quinto AM, Molero FC, et al. Mind the model for end-stage liver disease: model for end-stage liver disease score as an indicator of hemoderivate transfusion and survival in liver transplantation. *Transpl Proc* 2015; 47:87-99.
181. De Petri L, Montalti R, Nicolini D, Troisi R, Moccheggiani F, Vivarelli M, et al. Perioperative thromboprophylaxis in liver transplant patients. *World J Gastroenterol.* 2018; 24:2931-2948.
182. Ahn CS, Moon DB, Lee SG, Hwang S, Kim KH, et al. Survival differences between Milan criteria after downstaging and de novo milan in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2014; 61:187-191.
183. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of pretransplant bridging locoregional therapy for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria undergoing liver transplantation: analysis of 3601 patients from the US multicenter HCC transplant consortium. *Ann Surg.* 2017; 266:525-535.
184. Memorias ONT 2016.
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Hepático%202016.pdf>
185. Mehta N, Heimbach J, Lee D, Dodge JL, Harnois D, Burns J, et al. Wait time of less than 6 and greater than 18 months predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: proposing a wait time “sweet spot”. *Transpl.* 2017; 101:2071-2078.
186. Schlansky B, Chen Y, Scott DL, Austin D, Naugler WE. Waiting times predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a cohort study using the United Network for Organ Sharing registry. *Liver Transpl.* 2014; 20:1045-1056.
187. Germani G, Gurusamy K, Garcovich M, Toso C. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume?. *Liver Transpl.* 2011; 17:s58-s66
188. Foley D. Impact of donor warm ischemia time on outcomes after donation after cardiac death liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20:509-511.

189. Cotterell A, Fisher R. Ischemia reperfusion injury and hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: cancer at WIT's end?. *Dig Dis Scienc.* 2015; 60:2579-2580.
190. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MM, D'Alessandro A, et al. For ASTS standards Transplantation Committee, ASTS recommended guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9:2004-2011.
191. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Hemostatic abnormalities and liver diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34:772-778.
192. García-Conde M. Liver transplantation from donor after cardiac death (DCD) Maastricht type IIA, our experience after 10 years. En 27th International Congress of The Transplantation Society 2018.
193. Croome KP, Wall W, Quan D, Vangala S, McAlister V, Marotta P, et al. Evaluation of the updated definition of early allograft dysfunction in donation after brain death and donation after cardiac death liver allografts. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012; 11:372-376.
194. Lee D, Singh A, Burns J, Perry D, Nguyen J, Taner B. Early allograft dysfunction in liver transplantation with donation after cardiac death donors results in inferior survival. *Liver Transplant.* 2014; 20:1447-1453.
195. Chen ZS, He F, Zeng FJ, Jiang JP, Du DF, Liu B, et al. Early steroid withdrawal after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:5273-5276.
196. Kim JM, Joh JW, Kim SJ, Kwon CH, Song S, Shin M. Steroid withdrawal in adult liver transplantation: occurrence at a single center. *Transplant Proc.* 2010; 42:4132-4136.

197. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transpl.* 2016; 100:116-125.
198. Martinelli I, Ponziani F, Maino A, Sherrie B, Abbatista M, Maggi U, et al. Thrombosis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2017; 12: e0186699.
199. Panaro F, Ramos J, Gallix B, Mercier G, Herrero A, Niampa H, et al. Hepatic artery complications following liver transplantation. Does preoperative chemoembolization impact the postoperative course?. *Clin Transplan.* 2014; 28:598-605.
200. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, Van der Hilst CS, Sloof MJ, Haagsma EB, et al. Non anastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: radiological features and risk factors for early vs late presentation. *Liver Transpl.* 2007; 13:708-718.
201. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2011; 253:259-264.
202. De Vera ME, Lopez-Solis RC, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow up from a single center. *Am J Transplant.* 2009; 9:773-781.
203. De Oliveira ML, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in a single large volume center. *Ann Surg.* 2011; 254:716-722 .
204. Karimian N, Westerkamp A, Robert J. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014; 19:209-216.

205. Fernández E, Allard M, Selten J, Golse N, Vibert E, Sa Cunha A, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: is there a place for resection?. *Liver Transpl.* 2017; 23:440-447.
206. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E, et al. Benefit of treating hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation and analysis of prognostic factors for survival in a large Euro-American series. *Ann Surg Oncol.* 2014; 22:2286-2294.
207. Man K, Ng KT, Lo CM, Ho JW, Sun BS, Sun CK, et al. Ischemia-reperfusion of small liver remnants promotes liver tumor growth and metastases-activation of cell invasion and migration pathways. *Liver Transpl.* 2007; 13:1669-1677.
208. Rubinstein M, Kaubisch A, Kinkhabwala M, Reinus J, Liu Q, Chuy J. Bridging therapy effectiveness in the treatment of hepatocellular carcinoma prior to orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Oncol.* 2017; 8:1051-1055.
209. Moray G, Kimap M, Akdur A, Soy E, Tezcaner T, Boyvat F, et al. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2015; 13:30-32.
210. Dong J, Zhu Y, Ma F, Ren Y, Lu J, Wang Z, et al. Conditional disease free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95:e4383.
211. European liver transplant registry. <http://www.eltr.org/-Results-.html>
212. Silva MF, Sapisochin G, Strasser SI, Hewa-Geeganage S, Chen J, Wigg AJ, et al. Liver resection and transplantation offer similar 5-year survival for Child-Pugh-Turcotte A HCC-patients with a single nodule up to 5 cm: a multicenter, exploratory analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39:386-395.
213. Garancini M, Nespoli S, Romano F, Uggeri F, Degrate L, Okolicsanyi S, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma within an beyond BCLC indications in middle volume center, *J Visc Surg.* 2018; 155:275-282.

214. Guo Zhe, Zhong JH, Jiang JH, Zhang J, Xiang B, Li LQ. Comparison of survival of patients with BCLC stage A hepatocellular carcinoma after hepatic resection or transarterial chemoembolization: a propensity score-based analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21:3069-3076.
215. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003; 9:557-563.
216. Pinter A, Longatoo Y, Vinuela E, Derosas C, Mergental H, Isaac J, et al. The impact of transarterial chemoembolization induced complications on outcomes after liver transplantation: a propensity-matched study. *Clin Transpl.* 2018; 32:e132559.
217. Sangiovanni A, Colombo M Bridging to liver transplantation patients with a hepatocellular carcinoma within Milan criteria: how worth is it?. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018; 7:202-205.

